Aus der Fachgruppe "Elektrochemische Sauerstoffmessungen" (Leiter: Oberregierungsrat Prof. Dr.-Ing. F. Tödt) der Bundesanstalt für Materialprüfung (Präsident: Prof. Dr.-Ing. M. Pfender) und der Chirurgischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. H. Mathis) der Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. E. Harndt).

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON REDOXKATALYSATOREN AUF DAS WACHSTUM VON MÄUSEASCITESKREBSZELLEN.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1963

vorgelegt von

Maria Hardel, geb. Lehmann

aus Markkleeberg

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Fachgruppe "Elektrochemische Sauerstoffmessungen" (Leiter: Oberregierungsrat Prof. Dr.-Ing. F. Tödt) der Bundesanstalt für Materialprüfung (Präsident: Prof. Dr.-Ing. M. Pfender) und der Chirurgischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. H. Mathis) der Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. E. Harndt).

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON REDOXKATALYSATOREN AUF DAS WACHSTUM VON MÄUSEASCITESKREBSZELLEN.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Maria Hardel, geb. Lehmann

aus Markkleeberg

Dekan: Professor Dr. med. Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr. med., Dr. rer. nat. Ernst Schütte

Korreferent: Professor Dr. med. Hermann Mathis

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promotionsdatum: 2. 10. 1963

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG 5

2. PROBLEMSTELLUNG 17

3. VERSUCHSANORDNUNG 18

3.1 Alter der Mäuse 18
3.2 Herkunft der Mäuseasciteskrebskultur 18
3.3 Überimpfungsmethode der Mäuseasciteskrebszellen 18
3.4 Auszählungsmethode der Mäuseasciteskrebszellen 19
3.5 Überimpfung von Mäuseasciteskrebszellen unter Zugabe von Methylenblau, Brillantkresylblau oder Nilblau mit Vitamin C und Laevulose 19
3.6 Zusammenstellung der Versuchs- und Vergleichsreihen 19

4. ERGEBNISSE und DISKUSSION ... 22

5. ZUSAMMENFASSUNG 45

6. LITERATUR 47

7. TABELLENANHANG 52

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0060

1. EINLEITUNG

Krebszellen entstehen nach der Auffassung von WARBURG (1) aus normalen Körperzellen in zwei Phasen:

1.) Die erste Phase besteht aus einer Schädigung der Atmung, die allerdings nicht so groß ist, daß die Zellen abgetötet werden. Eine Atmungsschädigung liegt dann vor, wenn zu wenig Adenosintriphosphat entweder durch verminderten Sauerstoffverbrauch gebildet wird oder wenn bei unvermindertem Sauerstoffverbrauch nach LYNEN (2,3) die Kopplung zwischen Atmung und Adenosintriphosphat-Bildung aufgehoben worden ist. Ein Beispiel zur Carcinogenese durch Atmungsschädigung, die aufgrund von Entkopplung der Atmung hervorgerufen wird, ist das Absterben eines jungen Rattenembryo, der aus der Fruchtblase in Ringerlösung gebracht wird. Zunächst wird der vorher durchsichtige Embryo opak und sieht wie geronnen aus. Zur gleichen Zeit wird die Kopplung zwischen Atmung und Phosphorylierung aufgehoben. Es wird also weiter Sauerstoff verbraucht und Kohlendioxyd entwickelt. Die Energie dieses Verbrennungsprozesses geht aber für das Leben verloren, der Embryo stirbt ab (4). Ganz allgemein nennt WARBURG als Methode zur Zerstörung der Atmung von Körperzellen einmal den Entzug von Sauerstoff, zum anderen den Einsatz von Atmungsgiften.

So zerstört kurzdauernder Sauerstoffmangel die Atmung von Embryonen (5), ohne daß dabei die anaerobe Gärung des Embryos gehemmt wird. Wurden solche Embryonen transplantiert, so entstanden Teratome (6). 1935 fanden GOLDBLATT und CAMERON (7), daß bei jahrelanger in-vitro-Kultur von Herzfibroblasten Tumorzellen entstanden, wenn die Kulturen zeitweisem Sauerstoffmangel ausgesetzt wurden. In den Kontrollversuchen mit Herzfibroblasten, denen Sauerstoff nicht entzogen worden war, traten keine Tumorzellen auf.

Atmungsgifte sind z.B. arsenige Säure, deren spezifisch atmungshemmende Wirkung schon in den frühen Arbeiten über Zellatmung beschrie-

ben wurde (8, 9, 10). Die Hemmung der Zellatmung durch Urethan (11) wurde von USUI angegeben und 1947 durch LARSEN (12), der mit kleinen Urethan-Dosen bei Mäusen oft multiple Lungenadenome erzeugen konnte, bestätigt. Schwefelwasserstoff wirkt ebenfalls atmungshemmend (13); die Carcinogenese durch Derivate des Schwefelwasserstoffs wurde von GUPTA (14) beschrieben.

2.) Wenn die Atmung von Zellen geschädigt ist, so sind noch keine Krebszellen entstanden, sondern es folgt als zweite Phase der Krebsentstehung der Anstieg der Gärung, damit der Ausfall der Atmung energetisch kompensiert wird. Die Atmungsenergie wird also durch Gärungsenergie ersetzt. Zum Beispiel fand BURK (15), der gesunde Ratten 200 Tage lang mit Buttergelb gefüttert hatte und dabei die Bildung von Lebercarcinomen beobachtete, daß die Gärung während dieser 200 Tage langsam, also nicht sprunghaft auf den Wert anstieg, der für Tumoren charakteristisch ist. DAVIS (16) züchtete Milchsäurebakterien unter Sauerstoffmangel, wobei das zur Atmung notwendige Fermentsystem verlorenging. Über Zwischenstufen erhielt er Milchsäurebakterien, die nur noch gären und nicht mehr atmen. - 1923 wurde von WARBURG (17) die Gärung der Tumoren entdeckt. Danach spalten alle normal wachsenden Körperzellen bei Ausschluß von Sauerstoff Zucker zu Milchsäure. Bei Zutritt von Sauerstoff setzt in den normal wachsenden Zellen ein Oxydationsstoffwechsel ein, bei geschädigten Zellen mit insuffizienter Atmung setzt kein Oxydationsstoffwechsel ein, es tritt nur Gärung auf. In beiden Fällen entsteht Adenosintriphosphat. Seit die Oxydationsreaktion der Gärung 1939 durch WARBURG und Mitarbeiter (18, 19) entdeckt wurde, weiß man, daß bei der Gärung Adenosindiphosphat zu Adenosintriphosphat phosphoryliert wird und daß 1 Mol Gärungsmilchsäure 1 Mol Adenosintriphosphat erzeugt. Hingegen können nach KREBS (20) bei der Atmung 7 Mole Adenosintriphosphat (A. T. P.) gebildet werden, wenn 1 Mol Sauerstoff veratmet wird. Durch Multiplikation von QO_2 (das ist jenes Volumen Sauer-

stoff in mm^3, das 1 mg Gewebe Trockensubstanz bei Sättigung mit Sauerstoff und bei 38° C pro Stunde verbraucht) mit 7 und durch Multiplikation von $Q_M^{N_2}$ (das ist jenes Volumen Milchsäure in mm^3, das 1 mg Gewebe Trockensubstanz bei Abschluß von Sauerstoff und bei 38° C pro Stunde entwickelt) mit 1 erhält WARBURG (1) das Volumen A. T. P. in mm^3, das 1 mg Gewebe Trockensubstanz pro Stunde aufbauen kann (22400 mm^3 A. T. P. = 1 Millimol A. T. P. !). Die Stoffwechselquotienten $QO_2 \cdot 7$ und $Q_M^{N_2} \cdot 1$, bei denen A. T. P. entweder durch Atmung oder Gärung gebildet wird, nennt WARBURG $Q_{ATP}^{O_2}$ und $Q_{ATP}^{N_2}$. In der folgenden Tabelle 1 sind die Q-Werte von normalen Zellen den Q-Werten von Asciteskrebszellen gegenübergestellt (nach WARBURG (1)):

Tabelle 1

	QO_2	$Q_M^{N_2}$	$Q_{ATP}^{O_2}$	$Q_{ATP}^{N_2}$	$Q_{ATP}^{O_2} + Q_{ATP}^{N_2}$
Leber	-15	+ 1	105	1	106
Niere	-15	+ 1	105	1	106
Embryo (sehr jung)	-15	+25	105	25	130
Krebszellen	- 7	+60	49	60	109

Es steht den Krebszellen in der Gesamtheit ebensoviel Energie zur Verfügung wie den normalen Zellen. Aber in den Krebszellen ist das Verhältnis der Gärungs- zur Atmungsenergie viel größer als in den normalen Zellen. Die Gärung ist morphologisch minderwertiger als die Atmung. Die Atmung läuft zum größten Teil in der Struktur der Grana ab. Die Gärungsfermente finden sich vorwiegend in dem flüssigen Protoplasma. Ein Beweis (1) hierfür ist, daß man Adenosintriphosphat mit Gärungsfermenten, nicht aber mit Atmungsfermenten in homogenen Lösungen aufbauen kann. Weiter ist bekannt (1), daß die Gärung die Energie der niederen Lebewesen liefert. Aber nicht einmal Hefe kann allein durch Gärung ihre Struktur aufrechterhalten; sie degeneriert dabei zu

bizarren Formen. WARBURG (1) schließt daraus, daß erst recht hochdifferenzierte Körperzellen bei fortschreitendem Ersatz ihrer Atmung durch Gärung die Differenzierung verlieren.

Seit die unzureichende Atmung und die zu große Gärung der Krebszellen bekannt wurden, sind manometrische Stoffwechselmessungen im Tierversuch durchgeführt worden. Als Versuchsmaterial werden Mäuseasciteskrebszellen verwendet, die gegenüber soliden Tumoren, die histologisch unreine Mischgewebe sind, den Vorzug haben, daß sie ausschließlich aus Krebszellen bestehen. 1950 wurde der Stoffwechsel dieser Zellen von WARBURG (21) gemessen. Dabei wurde festgestellt, daß die wahre Gärung der Krebszellen viel größer ist, als man früher aufgrund der Versuche mit histologisch unreinen Tumoren annahm. Zu Vergleichszwecken wurden (4) normale Mäusezellen in Form der Häute der Fruchtblase, Amnion und Chorion, junger Mäuseembryonen verwendet. Folgende Stoffwechselquotienten für embryonale Zellen und Asciteskrebszellen der Maus bei 38° C (5 Vol.Proz. CO_2 in Sauerstoff bzw. Argon) wurden von WARBURG für die 1. Stunde gefunden (22):

Tabelle 2

	QO_2	$Q_M^{O_2}$	Q_M^{Argon}	$Q_{Meyerhof}$
Embryonale Zellen (Chorion + Amnion)	-16	0	+36	2,3
Krebszellen (Ascites)	- 8	+25	+75	6,3

Viele Autoren folgen der WARBURGschen Hypothese. Die Bedeutung der hohen anaeroben und aeroben Glykolyse der Tumorzelle für das maligne Wachstum ist in neuester Zeit stark betont worden (GRAFFI und BIELKA (23); RACKER, WU und ALPERS (24); AISENBERG (25)), obwohl die Ursachen für diese Besonderheit des Stoffwechsels der Tumorzelle auch heute noch nicht näher geklärt sind und vor allem von

WEINHOUSE (26, 27) erhebliche Einwendungen gemacht werden. Diese gründen sich z. T. auf Befunde, die auch in anderen Organen eine hohe aerobe Glykolyse nachgewiesen haben. Vor allem ist aber die von WARBURG vertretene Auffassung, daß die Ursache der erhöhten aeroben Glykolyse in einer fehlerhaften oder geschädigten Atmung der Zelle liegt (WARBURG und Mitarbeiter (28); WARBURG (1, 29, 30)) und darin ein wesentlicher Unterschied zwischen normaler und neoplastischer Zelle zu sehen ist, stark umstritten (WEINHOUSE (26, 27, 31, 32); LE PAGE (33); GREENSTEIN und MEISTER (34)). GRAFFI und BIELKA (23) vertreten die Auffassung, daß die Zellatmung immer geschädigt ist, wenn zuviel ADP - gleichgültig, ob durch verminderten Sauerstoffverbrauch oder durch Entkopplung von Phosphorylierung und Atmung - geliefert wird.

1957 wurden von SEEGER (35) in-vitro-Versuche mit Mäuseasciteszellen durchgeführt, die den Ergebnissen WARBURGs (22), nach denen der QO_2-Wert als ein brauchbares Maß für die Virulenz von Asciteszellen angesehen werden kann, nicht widersprechen. Für die Messungen wurden unverdünnte Mäuseasciteskrebszellen, die sofort nach der Entnahme in die Aufsatzbürette des Meßapparates gegeben wurden, benutzt. Gleichzeitig mit dieser Abnahme des Ascites wurde Ascites auf Erythrozytenpipetten aufgezogen und in der Zeiß-Thoma-Kammer nach der Erythrozytenzählmethode ausgezählt. Die elektrochemische Sauerstoffmessung zur Bestimmung des QO_2-Wertes wurde mit dem Tödtschen Biometer ausgeführt (36). Das Prinzip dieser Methode ist die Feststellung eines Grenzstromes, bei welchem die Diffusion des Sauerstoffs an die edlere Elektrode als langsamster Vorgang geschwindigkeitsbestimmend ist. Es wird keine Spannungsquelle benötigt; der Strom für die Sauerstoffmessung wird vielmehr durch ein geeignet zusammengestelltes galvanisches Element in einem von der Luft abgeschlossenen Flüssigkeitsraum erhalten. Die Stromstärke hängt nur von der Sauerstoffdiffusion ab, die durch Magnetrührung konstant gehalten wird. Als Elektroden wurden Zink (Ano-

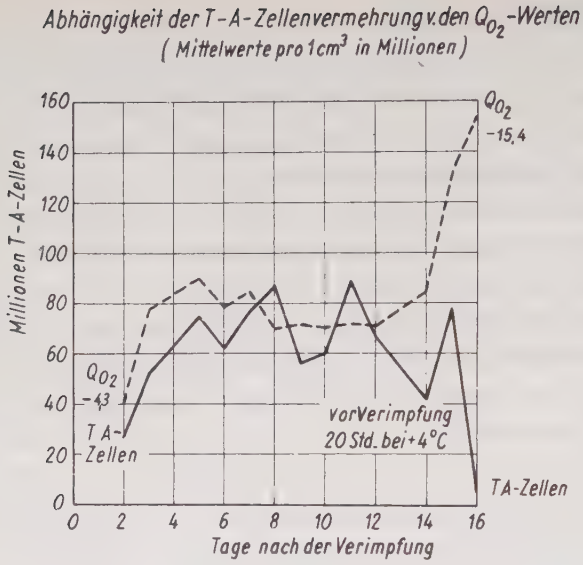

Abhängigkeit der T-A-Zellenvermehrung v. den Q_{O_2}-Werten
(Mittelwerte pro 1cm³ in Millionen)
Millionen T-A-Zellen
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Q_{O_2}
-15,4
Q_{O_2}
-4,3
T A-
Zellen
vorVerimpfung
20 Std. bei +4°C
TA-Zellen
0 2 4 6 8 10 12 14 16
Tage nach der Verimpfung

Abb. 1.

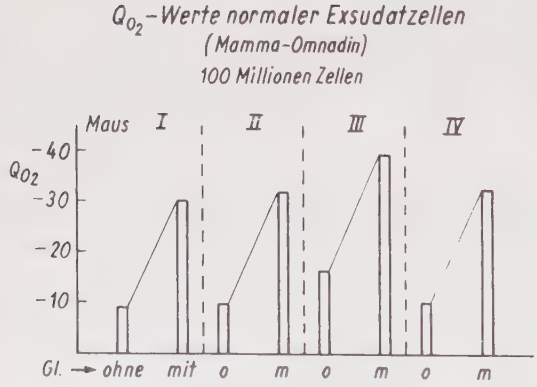
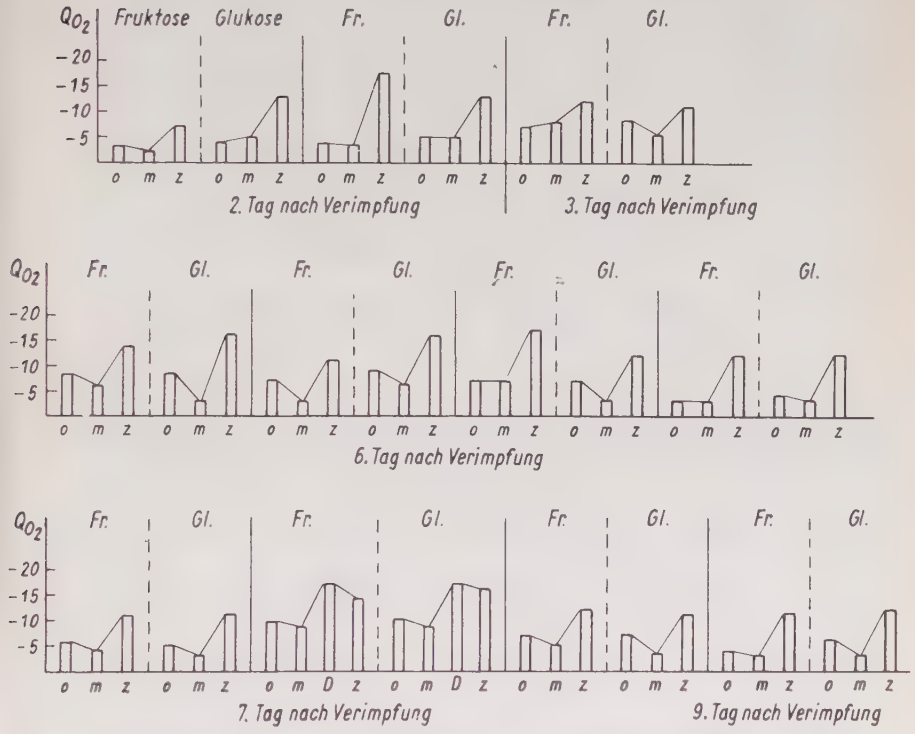

Q_{O_2}-Werte normaler Exsudatzellen
(Mamma-Omnadin)
100 Millionen Zellen
Maus I II III IV
Q_{O_2}
-40
-30
-20
-10
Gl. → ohne mit o m o m o m

Abb. 2.

Q_{O_2} – Werte von TA-Zellen nach Verimpfungstagen
(100 Millionen Zellen)



o = ohne Glukose, m = mit Glukose, D = Dioxysäure, z = S.+F. = Säure + Farbstoff = Zusätze
Fruktose Fruktose

Abb. 3.

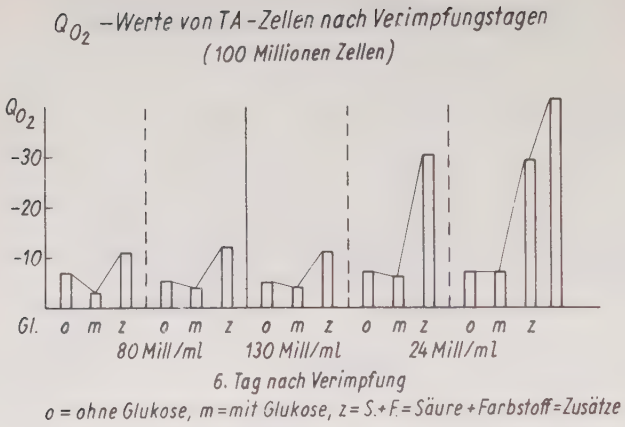


Abb. 4.

de) und Goldamalgam (Kathode) verwendet. Die Messungen werden in Glasgefäßen mit isotonischer Phosphatpufferlösung durchgeführt. Die Elektroden sowie eine Aufsatzbürette zur Zugabe von Kultur und Zusätzen wurden durch Glasschliffe auf das Meßgerät aufgesetzt. Das Meßgefäß war in einer Wanne angebracht, durch die Wasser von 37° C als Temperierflüssigkeit strömte. An dem der Elektrode angeschlossenen Mikroampèremeter wurde die Atmung, deren Größe durch die Stromstärke beliebig oft abgelesen werden kann, bestimmt. - SEEGER untersuchte beim Ehrlichschen Mäuseasciteskrebs 1. den Zusammenhang zwischen Zellvermehrung und QO_2-Werten (vgl. Abb. 1); 2. die unterschiedliche Beeinflussung der QO_2-Werte durch Glukose bzw. Fruktose (vgl. Abb. 3 u. 4); 3. die Wirkung bestimmter Zusätze auf die QO_2-Werte (vgl. Abb. 3 u. 4).

Aus der Abb. 1 erkennt man, daß ein niedriger QO_2-Wert Zellvermehrung, ein hoher QO_2-Wert Zellverminderung zur Folge hat. Dem niedrigen QO_2-Wert von -4,3 am 2. Tage folgt die hohe Zellzahl am 5. Tage.

Der hohe QO_2-Wert von -9,0 am 5. Tag bewirkt ein Absinken der Zellzahl am 6. Tage auf $61 \cdot 10^6$. Am 8. Tag erfolgt aufgrund des tiefen QO_2-Wertes am 6. Tag ein Ansteigen der Zellzahl auf $87 \cdot 10^6$. Der QO_2-Wert von -7,0 am 8. Tag hat ein Steigen der Zellzahl auf $88 \cdot 10^6$ am 11. Tag und das Ansteigen des QO_2-Wertes auf -15,4 am 16. Tage einen Abfall auf $4{,}7 \cdot 10^6$ Zellen zur Folge. Da aus den Kurven der Abb. 1 hervorgeht, daß die Proliferation der TA (Tumorascites)-Zellen jeweils die Folge verminderter QO_2-Werte ist, und weil es durch Zusatz von Glukose möglich war, die Atmung von normalen Exsudatzellen, die durch intraperitoneale Verimpfung von zerkleinertem Mammagewebe und Omnadin gewonnen wurden, bis auf das Dreifache zu steigern (vgl. Abb. 2), zog SEEGER den Schluß, daß durch geeignete Zusätze die Atmungsintensität der TA-Zellen zu beeinflussen sein müßte.

Bei TA-Zellen wurden am 6. Tag nach der Verimpfung niedrige QO_2-Werte von -5 bis -6 gemessen, die durch Glukose nicht erhöht wurden, sondern um 1/3 absanken (vgl. Abb. 4). Glukose senkt also die Atmungsintensität der TA-Zellen und zwar parallel zu ihrer Virulenz; Fruktose (= Laevulose) zeigt diese Erscheinung nicht in dem Maße (vgl. Abb. 3).

Ein Ansteigen des QO_2-Wertes hingegen bewirkten Zusätze in Form der Kombination organische Säure, Farbstoff (nach mündlicher Rücksprache mit Herrn Professor Dr. Tödt handelte es sich hierbei um Thionin und Vitamin C); so zeigt sich in Abb. 4 bei den Versuchen Nr. 1-3 ein Ansteigen der QO_2-Werte auf -11 bis -12, die Versuche Nr. 4 und 5 ergaben sogar QO_2-Werte von -30 bis -40 (vgl. auch Abb. 3).

Erklärbar sind diese Versuche durch die Kenntnis der biochemischen Grundlagen der Wirksamkeit von Redoxkatalysatoren wie Methylenblau sowie von Vitamin C und Laevulose. Der Redoxkatalysator Methylenblau ist zu Leukomethylenblau reduzierbar. Das Redox-System Farbstoff/Leukoverbindung kann also in lebenden Zellen als Wasserstoffüberträger fungieren. Es wird angenommen (37), daß Redoxkatalysatoren infolge ihrer leichten Reduzierbarkeit bei gestörter Zellatmung einen

Alternativstoffwechsel eröffnen können. Wird z.B. durch Blausäure die Zellatmung vergiftet, so wird durch Methylenblauzusatz die Atmung weitgehend wiederhergestellt, indem der Farbstoff von den nicht gehemmten Dehydrasesystemen zur Leukoverbindung reduziert und von molekularem Sauerstoff zu Methylenblau zurückoxydiert wird. Man kann dieses Beispiel verallgemeinern: Da bei einer Störung der Oxydasewirkung die Dehydrasen in der geschilderten Weise mit Methylenblau reagieren, wäre es möglich, daß die Mitwirkung der Oxydasen bei der Atmung nicht mehr erforderlich ist. Der durch die Methylenblaukatalyse geschaffene biochemische Umweg würde also zu einer Sauerstoffverwertung durch die Zellen auch dann führen, wenn infolge einer Zellatmungsstörung der Sauerstoff ohne Methylenblauzusatz nicht verwertet werden kann.

Ein von biochemischer Seite gegen eine therapeutische Anwendung von Methylenblau gemachter Einwand besteht darin, daß Methylenblau zu den Entkopplern gehört, also die Bildung von Adenosintriphosphat bzw. die oxydative Phosphorylierung verhindert. Durch die Entkopplung sinkt der P/O-Quotient (Quotient aus aufgenommenem Phosphat und dem zur ATP-Bildung nutzbar gemachten Sauerstoff). Da nun bekanntlich die Bildung von ATP zu den wichtigsten biochemischen Reaktionen in der Zelle gehört, ist die Schlußfolgerung möglich, daß bei der Entkopplung zwar Sauerstoff verbraucht, aber physiologisch nicht ausgenutzt wird. Diese für die Beurteilung der Methylenblauwirkung äußerst wichtige Frage soll im folgenden behandelt werden.

In einer Untersuchung über die Entkopplung der Atmung von Mitochondrien durch Methylenblau, Brillantkresylblau, Thionin und Dinitrophenol zeigten DIANZANI und SCURO (38), daß mit zunehmender Konzentration dieser Substanzen der P/O-Quotient absinkt (starke Entkopplung der ATP-Bildung). Die stärkste Entkopplung ergibt sich bei Dinitrophenol, die schwächste bei Methylenblau, Brillantkresylblau liegt in der Mitte. Die Mitochondrien waren aus Leber, Herz, Muskel und Ge-

hirn isoliert. Es folgen Untersuchungen in vivo, bei denen 3 mg der Substanzen Albinoratten injiziert wurden. Auch hier sind die P/O-Quotienten auf etwa den dritten bis vierten Teil herabgesetzt worden. Weitere Versuche mit Zusätzen von Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen, deren Konzentration noch unter den im Blutplasma vorhandenen Konzentrationen lag, zeigten, daß durch die Ionenzusätze die durch Dinitrophenol und Brillantkresylblau bewirkte Aktivierung der ATPase auf das Drei- bis Vierfache des vorhergehenden Wertes wieder rückgängig gemacht wurde. Dieses Ergebnis führt zu der Fragestellung, wieweit Befunde, wie sie DIANZANI und SCURO (38) an isolierten Mitochondrien erzielten, auf die Vorgänge im lebenden Körper, bei denen zweifellos außer dem gesamten Ionenmilieu zahlreiche kaum zu übersehende weitere Einflüsse mitwirken, übertragbar sind. In diesem Zusammenhang sollen noch einige Mitteilungen von LEUTHARDT (39) herangezogen werden. Zu den Entkopplern gehört auch Thyroxin, das Schilddrüsenhormon, das wichtige physiologische Funktionen zu erfüllen hat, obwohl und vielleicht gerade weil es die Atmung entkoppelt. Die Störungen infolge Unterfunktion der Schilddrüse sind zur Genüge bekannt. Wichtig erscheint außerdem die von LEUTHARDT gemachte Angabe, daß es noch völlig unbekannt ist, welche Faktoren unter normalen Bedingungen den Wasserstoff auf den einen oder anderen Weg lenken. Die mit den einzelnen Stufen der Atmungskette verknüpften Phosphorylierungen verlaufen möglicherweise nach einem verschiedenen Mechanismus, je nach der Natur der beteiligten Enzyme und Coenzyme. Man wird sich auch von der Wirkungsweise der verschiedenen entkoppelnden Reagenzien keine zutreffende Vorstellung machen können, bevor man nicht über den Phosphorylierungsvorgang genauer orientiert ist.

Diese Betrachtung der Entkopplungswirkung durch Methylenblau und chemisch ähnliche Substanzen zeigt jedenfalls, daß hier offene Fragen bestehen, die klare biochemische Schlußfolgerungen erschweren bzw. verhindern. Die Annahme einer physiologischen Nutzlosigkeit von Entkopplern

wie Methylenblau aus der Tatsache der Entkopplungswirkung herzuleiten, erscheint aufgrund der hier angestellten Überlegungen zumindest zweifelhaft. Dies um so mehr, weil die äußerst markante Verhütung einer Vergiftung der Atmung mit Blausäure durch rechtzeitige Methylenblauinjektion mit einer durch Entkopplung bedingten physiologischen Unwirksamkeit nicht in Einklang gebracht werden kann. Hier ist zur Deutung ein durch Methylenblau ermöglichter Alternativstoffwechsel beim Ausfall von Teilen des Atmungssystems denkbar.

Nach ausführlicher Diskussion der biochemischen Methylenblauwirkung sollen noch kurz einige Bemerkungen zum Wirkungsmechanismus von Vitamin C und Laevulose folgen.

Vitamin C (1-Ascorbinsäure) ist ebenfalls ein Redoxkatalysator; es kann zwei Wasserstoffatome abgeben und geht dabei in Dehydroascorbinsäure über. HEISE, LÜHRS und NEUNHOEFFER (40) gelang es, durch Implantation erzeugte Jensencarcinome und Walkercarcinome bis zu Erbsengröße durch Dehydroascorbinsäure einzuschmelzen. Gewebskulturen von Tumorschnitten zeigten im Warburg-Apparat eine vollständige Unterdrückung der Glykolyse, also des Krebszellstoffwechsels, während die Atmung normal blieb. Die Erfolge werden u.a. darin gesehen, daß die Dehydroascorbinsäure die Blockierung der Wasserstoffübertragung aufhebt.

Eine gegenüber Glukose günstigere biochemische Wirkung von Laevulose stellten TÖDT und DELAVIER (41) fest: In annähernd neutraler (nicht aber in basischer) Phosphatpufferlösung wird die Laevulose 4-10 mal so schnell durch den gelösten Sauerstoff oxydiert wie die Glukose. - Die bevorzugte Stellung der Laevulose bei pathologischen Stoffwechselsituationen kann man auch am Beispiel des Diabetes sehen. Nach Befunden von LAMPRECHT und Mitarbeitern (42, 43) liegt beim Diabetes in der Leber nicht, wie man bisher annahm, eine Glukoseverwertungsstörung vor, sondern eine Hemmung der Triosephosphatdehydrierung. Es wird

von LAMPRECHT ein glykolytischer Stoffwechselweg der Laevulose in der Leber beschrieben, der die Stufe der insulinabhängigen Triosephosphatdehydrierung umgeht. Auch bei allgemeinen Stoffwechselstörungen, die zu einer verminderten Energiebereitstellung führen, ergab sich nach Laevulose-, nicht aber nach Glukosezufuhr eine ATP-Erhöhung auf etwa das Doppelte (44). - Für den Stoffwechsel der Tumorzelle fand TRAUTSCHOLD (45) folgenden bemerkenswerten Unterschied zwischen der Wirkung von Glukose und Laevulose: Nach Glukosezugabe zu Mäuseasciteskrebskultur steigen die Konzentrationen der Triosephosphate und die des Fructose- 1.6-diphosphates im Vergleich zu den Werten nach Laevulosezugabe auf das Zehnfache an (Triosephosphatstau); nach Laevulosezugabe nimmt ausnahmslos Pyruvat (Brenztraubensäure) stark zu. Der Adenosintriphosphatgehalt der Tumorzelle nimmt nach Glukosezugabe um ca. 63% zu, nach Laevulosezugabe dagegen um 80%. Die Krebszelle gleicht also in der Fähigkeit, Glukose und Laevulose verschieden zu verwerten, sehr der diabetischen Leberzelle. Mit den Befunden von TRAUTSCHOLD steht die Feststellung von MEYERHOF und JEAN (46) in Einklang, daß bei den meisten Mäusetumoren die Glykolyse von Laevulose nur einen Bruchteil der von Glukose ausmachte.

2. PROBLEMSTELLUNG

Aufgrund obiger Erörterungen lag der Gedanke nahe, in Fortführung der von SEEGER durchgeführten in-vitro-Untersuchung in in-vivo-Versuchen die Wirkung von Redoxkatalysatoren auf das Wachstum von Mäuseasciteskrebszellen zu untersuchen.

Ein erster Versuch in dieser Richtung wurde von RANKE (47) vorgenommen, der Methylenblau, Vitamin C und Laevulose verwendete. Hierbei gelang es zwar, das Asciteswachstum weitgehend zu verhindern und die Lebensdauer bei 10% der untersuchten Tiere auf mehr als 30 (maximal 35) Tage zu erhöhen; eine befriedigende Verlängerung der Lebensdauer konnte allerdings nicht festgestellt werden. Außerdem

wurde eine Steigerung der Todesfälle innerhalb der ersten Woche um das Zehnfache beobachtet.

Das Hauptziel der folgenden Versuche wird deshalb darin gesehen, durch Einsetzen verschiedener chemisch ähnlicher Redoxkatalysatoren (Methylenblau, Brillantkresylblau, Nilblau und Vitamin C) unterschiedlicher Dosierung in Kombination mit Laevulose Mäuseasciteskrebszellen im Hinblick auf die Lebensdauer der Tiere zu beeinflussen.

3. VERSUCHSANORDNUNG

3.1 Als Versuchstiere dienten 239 weibliche weiße Mäuse. Das Alter der Tiere betrug bei einem Durchschnittsgewicht von 24 g etwa 4 Wochen, bei einem Durchschnittsgewicht von 29 g etwa 12 Wochen. Die Nahrung der Mäuse bestand aus Spezialkraftfutter und Wasser.

3.2 Die von LOEWENTHAL und JAHN (48) entdeckte Asciteskultur, die, wie schon erwähnt, fast nur aus Reinkulturen von Krebszellen besteht, einfach transplantierbar und leicht zu gewinnen ist, stammte aus Berlin-Buch.

3.3 Die Asciteskultur wurde intraperitoneal auf die Tiere überimpft. Es wurden 0,125 ccm Ascites und 0,125 ccm steriler Ringerlösung aufgezogen und unter sterilen Kautelen überimpft. Nach etwa 10 Tagen, in denen sich der Ascites im Bauchraum rasch entwickelt, was sich in der Zunahme des Körpergewichtes äußert, wurde derjenigen Maus, die die größte Gewichtszunahme zeigte, unter denselben Bedingungen der Ascites wieder entnommen. Innerhalb der 10 Tage nahm jede Maus um etwa 5 g an Gewicht zu. Es zeigte sich, daß ein Teil der Mäuse diese Entnahme von Ascites überstand, da der größte Teil der Tumorzellen mit der Flüssigkeit entfernt wurde. Die Tiere nahmen danach wieder an Gewicht zu und konnten ein zweites Mal punktiert werden. Ein anderer Teil der Mäuse überlebte den Flüssigkeitsverlust nicht und verstarb am folgenden Tag.

3.4 Zur Bestimmung der Zellzahl wurde der im Verhältnis 1 : 1 mit Ringerlösung verdünnte Ascites in Erythrozytenpipetten bis zur Marke 0,5 aufgezogen und Hayemsche Lösung bis zur Marke 1, 5 dazugegeben. In der Zeiß-Thoma-Kammer erfolgte nach dem Prinzip der Erythrozytenzählmethode die Auszählung der Tumorzellen. Es ergab sich, daß durchschnittlich auf jede Maus $17 \cdot 10^6$ Mäuseasciteskrebszellen überimpft wurden.

3.5 Die Redoxkatalysatoren und die Laevulose wurden nicht gemeinsam mit dem Ascites aufgezogen und gespritzt; es wurde vielmehr zuerst Ascites mit Ringerlösung, dann Methylenblau, Brillantkresylblau oder Nilblau mit Vitamin C und Laevulose in Ringerlösung in der jeweiligen Konzentration intraperitoneal injiziert. Nach Angaben von LOEWENTHAL und JAHN (48) verhindert eine 1%ige Methylenblaulösung, die zu einer gleichen Menge an unverdünntem Ascites hinzugefügt, 5 Minuten stehengelassen und dann intraperitoneal verimpft wird, das Angehen der Infektion nicht.

3.6 Die 239 Tiere wurden in 16 verschiedene Versuchs- und entsprechende Vergleichsreihen aufgeteilt. Prinzipiell wurde der Ascites von einer Maus sowohl für die Versuchsreihe, bei der die jeweils zu prüfende Substanz angesetzt war, verwendet, als auch für die entsprechende Vergleichsreihe, bei der nur Ascites überimpft wurde. Dadurch sollte erreicht werden, daß sich die Versuchs- von den Vergleichsreihen wenigstens nicht durch den Reifegrad der Tumorzellen und deren Anzahl unterschieden, wenn schon unvermeidliche, unterschiedliche Reaktionen der einzelnen Tiere in Betracht gezogen werden müssen. Da man maximal bei der Entnahme des Ascites von einer Maus 5-8 ccm ohne besondere Schwierigkeiten erhält, kann man nur ca. 20 - 40 Tiere mit einer Injektion von 0,125 ml Ascites beimpfen und muß somit die Versuchsreihen klein halten.

Die Versuchstiere wurden wie folgt zusammengestellt (A=Ascites, R=Ringerlösung, M=Methylenblau, B=Brillantkresylblau, N=Nilblau, C=Vitamin C, L=Laevulose):

Nr.	Injektion	
	Versuchsreihe	Vergleichsreihe
4 5	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,75 ml R mit 50 mg L, 5 mg C und 0,1 mg M.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
6 7 8	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,75 ml R mit 50 mg L, 5 mg C und 0,5 mg M.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
9 10 11	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,75 ml R mit 50 mg L, 5 mg C und 0,1 mg B.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
12 13	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,75 ml R mit 50 mg L, 5 mg C und 0,5 mg N.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
14	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,50 ml R mit 50 mg L, 5 mg C und 0,3 mg M. Am 8. Tag für die Hälfte der Tiere erneut eine Injektion gleicher Zusammensetzung.	0,125 ml A, 0,125 ml R.

Nr.	Injektion	
	Versuchsreihe	Vergleichsreihe
15	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,50 ml R mit 50 mg L, 5 mg C und 0,17 mg B. Am 8. Tag für die Hälfte der Tiere erneut eine Injektion gleicher Zusammensetzung.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
16	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,75 ml R mit 0,5 mg M.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
17	0,125 ml A, 0,125 ml R, 1,5 ml R mit 1,0 mg M.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
18	0,125 ml A, 0,125 ml R, 0,75 ml R mit 0,1 mg B.	0,125 ml A, 0,125 ml R.
19	0,125 ml A, 0,125 ml R. Als Trinkwasser wurde eine Lösung von 0,133 g B in 1 Liter Wasser gegeben.	0,125 ml A, 0,125 ml R. Als Trinkwasser wurde gewöhnliches Leitungswasser gegeben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind aus den Tabellen 3 bis 19 am Schluß der Arbeit ersichtlich. Außer diesen Originaltabellen, welche die gesamten täglich festgestellten Gewichtszunahmen enthalten, sind der besseren Übersicht halber Kurztabellen mit den wichtigsten Ergebnissen im Text mitaufgeführt (Tabellen 3.1 bis 19.1). Die graphischen Darstellungen geben einen qualitativen Überblick über die Ergebnisse. Die mit I bezeichneten Kurven stellen die Anzahl der Mäuse der Vergleichsreihen und der Lebensdauer dieser Mäuse, die mit II bezeichneten Kurven die Anzahl der Mäuse der Versuchsreihen und der Lebensdauer der Mäuse dar.

4. ERGEBNISSE und DISKUSSION

4.1 Da der Verlauf der Asciteswirkung erstaunlich einheitlich ist, wurden, um eine gute Übersicht zu bekommen, die Vergleichsreihen 4 bis 19 der nur mit Ascites beimpften Mäuse im Anhang (Tab. 3) und im Text in der Tabelle 3.1 zusammengefaßt (insgesamt 91 Tiere). Die durchschnittliche Lebensdauer beträgt 16 Tage, die durchschnittliche Gewichtszunahme 7 g (vgl. Tab. 3.1). Die Gewichtszunahme läuft parallel mit der Zunahme an Krebszellen (21). Die Abweichungen vom Mittelwert sind so gering, daß eine brauchbare Vergleichsgrundlage für die gesamten Versuche gegeben ist. Bei der Sektion zeigte sich neben der erheblichen Ascitesmenge eine ausgedehnte Bauchfellcarcinose.

Tabelle 3.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T	Vergleichsreihe zu den Tabellen
1	19	27	15	4.1, 6.1, 9.1
2	19	29	5	
3	19	31	-3	
4	18	30	18	
1	17	21	11	5.1, 7.1, 10.1
2	17	26	13	
3	16	24	6	
4	13	19	1	
5	19	27	11	
6	19	24	15	
7	19	18	5	
8	19	20	12	
1	22	21	7	8.1
2	17	20	7	
3	14	22	0	
4	14	25	9	
5	12	22	-1	
6	14	20	9	
7	17	24	2	
8	21	21	9	
9	9	22	-1	
10	18	22	0	

Tabelle 3.1 (Fortsetzung)

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T	Vergleichs-reihe zu den Tabellen
1	18	20	11	11.1
2	17	18	1	
3	15	23	1	
4	21	22	5	
5	16	22	7	
6	23	23	12	
7	14	24	1	
8	17	24	5	
9	18	26	3	
10	19	22	9	
1	27	27	21	12.1
2	19	35	5	
3	17	30	16	
4	14	23	9	
5	16	30	6	
6	27	30	17	
7	12	27	7	
8	19	30	11	
9	15	31	9	
10	19	29	11	
1	18	21	6	13.1
2	18	20	8	
3	14	19	0	
4	16	20	7	
5	18	23	1	
6	21	22	4	
7	25	24	14	
8	11	19	-4	
9	8	19	2	
10	19	22	5	
1	19	21	11	14.1,
2	19	25	12	15.1
3	17	25	20	
4	15	24	-4	
5	15	25	12	
6	18	24	13	
7	19	24	16	
8	12	25	6	
9	17	25	13	
10	16	24	12	

Tabelle 3.1 (Fortsetzung)

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T	Vergleichs-reihe zu den Tabellen
1	19	27	10	16.1
2	17	31	6	
3	17	30	6	
4	16	28	10	
5	18	31	6	
6	17	28	4	
7	14	27	5	
8	17	27	10	
9	17	29	11	
10	17	28	13	
1	17	25	10	17.1,
2	8	22	2	18.1
3	17	25	10	
4	17	24	8	
5	13	21	9	
6	14	24	11	
7	13	22	7	
8	12	24	6	
9	13	21	7	
10	14	21	9	
1	12	25	-3	19.1
2	12	22	2	
3	13	24	2	
4	11	24	9	
5	14	23	0	
6	11	25	4	
7	12	21	8	
8	12	27	2	
9	12	25	5	

Die mit I bezeichneten Kurven der folgenden Abbildungen 5 - 20 zeigen den einheitlichen Verlauf des Mäuseasciteskrebses hinsichtlich der Lebensdauer der untersuchten Tiere.

4.2 Die Ergebnisse mit 0,1 mg Methylenblau zeigen die Tabellen 4 und 5. Die Versuchsreihe 5. unterscheidet sich von der Versuchsreihe 4. in auffälliger Weise: Von den Tieren der Versuchsreihe 4. lebt

nur eines länger als 30 Tage, dagegen lebt die Hälfte der 10 Tiere von Versuchsreihe 5. noch nach 39 Tagen, und eine weitere Maus erreichte sogar über 200 Tage. Bei beiden Versuchsreihen besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und Sterblichkeit. Die Tiere mit der hohen Gewichtszunahme, die derjenigen der mit Ascites allein beimpften Mäuse entspricht, sterben ebenso wie diese nach etwa 20 Tagen. Die langlebigen dagegen weisen die hohen, durch Asciteswachstum bedingten Gewichtszunahmen nicht auf, ein Ergebnis, das voll und ganz der Erwartung entspricht. Maus Nr. 5 aus der Versuchsreihe 5. fällt heraus. Der Tod tritt schon nach 12 Tagen unter starker Gewichtsabnahme ein (gegenüber 17 Tagen der Vergleichstiere). Möglicherweise hat hier die Injektion in die Bauchhöhle zu Verletzungen lebenswichtiger Organe geführt. Der bereits angedeutete auffällige Unterschied zwischen den Versuchsreihen 4. und 5. hängt vermutlich mit dem Alter der Tiere zusammen. Bei 4. beträgt das Durchschnittsgewicht 30 g und bei 5. 22 g. Die Tiere der Versuchsreihe 5. sind hiernach gegenüber 4. wesentlich jünger und sprechen offensichtlich aus diesem Grunde in markanter Weise besser auf die Behandlung mit 0,1 mg Methylenblau, 5 mg Vitamin C und 50 mg Laevulose an (vgl. Tab. 4.1 und 5.1). Bei den zugehörigen Vergleichsreihen der nur mit Ascites beimpften Mäuse ist ein Unterschied zwischen den Reihen 4., 4.1 und 5., 5.1 nicht vorhanden (vgl. Tab. 3., 3.1).

Tabelle 4.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T
1	20	31	19
2	19	30	13
3	20	30	19
4	19	30	15
5	23	30	21
6	29	27	7
7	50	28	0

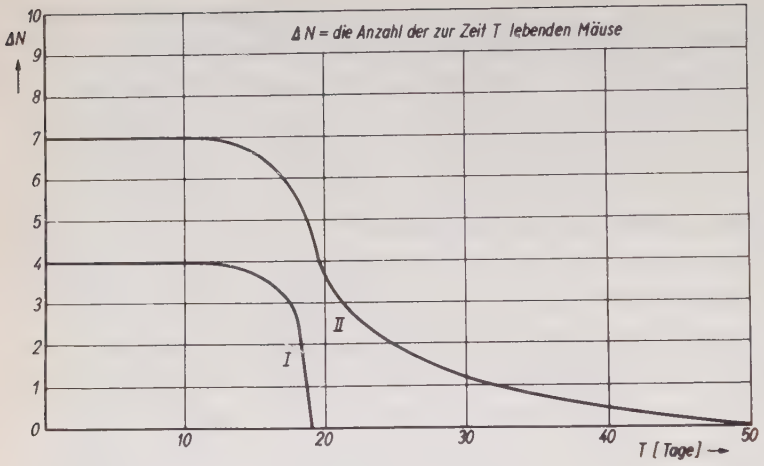


Abb. 5. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,1 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

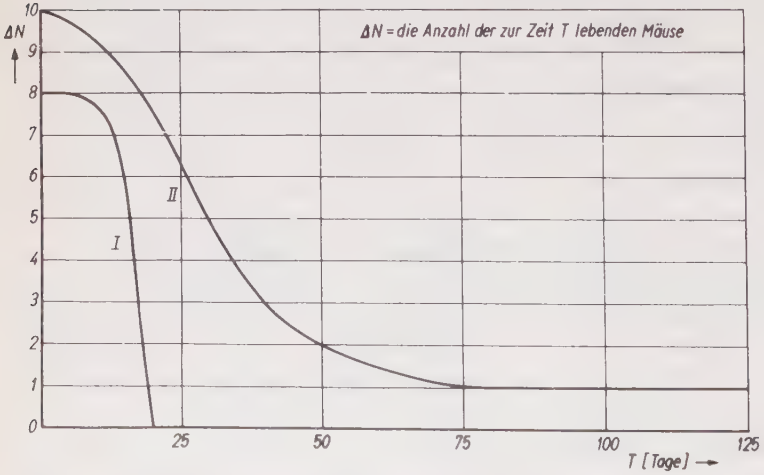


Abb. 6. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,1 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 5.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	30	24	14
2	21	23	12
3	20	20	14
4	42	23	0
5	12	23	-6
6	203	23	9
7	39	20	4
8	42	22	1
9	42	23	4
10	42	22	4

In den Abb. 5. und 6. sieht man den steilen Abfall der Kurven I gegenüber II. Während Kurve II bei Abb. 5. schon bei T = 50 ihr Ende findet, würde sie in Abb. 6. erst bei 203 Tagen enden (vgl. Tab. 5.1).

4.3 Eine Erhöhung der Methylenblaudosis von 0,1 auf 0,5 mg zeigen die Tabellen 6., 7., 8. (im Anhang) und die folgenden Tabellen 6.1, 7.1 und 8.1. Das Ergebnis erscheint zunächst überraschend. Denn hier kehrt sich das Verhalten zwischen den älteren, etwa 30 g schweren Mäusen (Versuchsreihe 6.) und den jüngeren Tieren (Versuchsreihe 7., 8.) mit etwa 20 g Gewicht völlig um. Die älteren Tiere sprechen sehr viel besser auf die Behandlung an als die jüngeren. Im Vergleich zu den Tabellen 5. (im Anhang) und 5.1 (vgl. oben) ist die Lebensdauer der jüngeren Tiere durch die 5fache Methylenblaugabe sehr stark herabgesetzt. Möglicherweise hat die hohe Methylenblaudosis bei den jüngeren Tieren so schnell gewirkt, daß durch nekrotische Wirkung vernichteter Asciteszellen die verkürzte Lebensdauer bewirkt wurde. Eine direkte toxische Wirkung der hohen Methylenblaudosis ist deswegen kaum anzunehmen, weil die gleiche Methylenblaumenge bei den älteren Tieren auffallend günstig gewirkt hat. Während bei 0,1 mg Methylenblau von den älteren Tieren nur eine von 7 Mäusen älter als 30 Tage wurde, waren es bei 0,5 mg Methylenblau 5 von 8 Tieren. Die durch-

schnittliche Lebensdauer für die älteren Tiere betrug bei 0,1 mg Methylenblau 26 Tage und bei 0,5 mg Methylenblau 80 Tage.

Tabelle 6.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	30	29	-2
2	38	28	2
3	29	27	3
4	60	27	2
5	>323	32	4
6	49	28	3
7	84	30	8
8	30	27	17

Tabelle 7.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	23	23	8
2	19	22	8
3	33	22	-1
4	24	22	4
5	34	27	11
6	14	23	7
7	14	21	0
8	36	22	2
9	19	19	17
10	17	24	19

Tabelle 8.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	25	22	1
2	26	20	4
3	27	24	-5
4	15	23	0
5	20	22	1
6	26	18	2
7	47	22	2
8	13	17	5
9	35	22	3
10	15	23	1

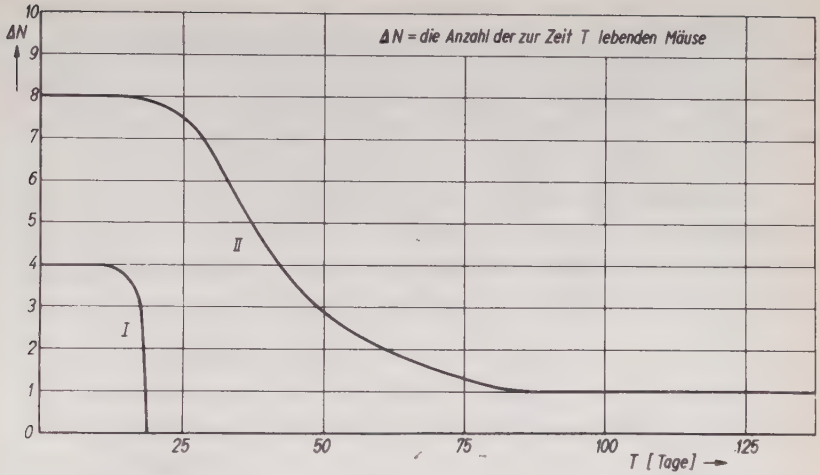


Abb. 7. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

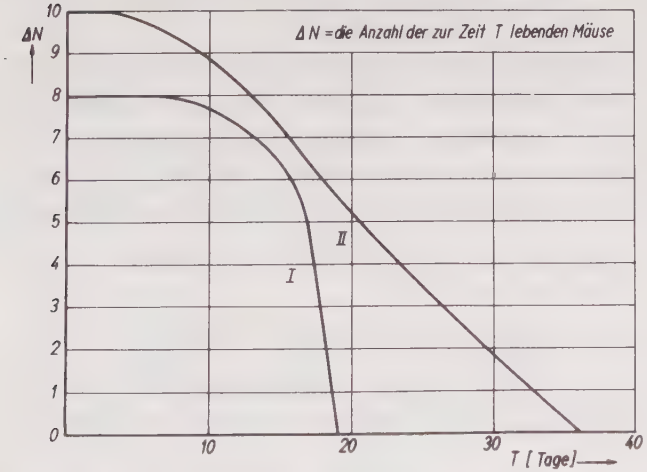


Abb. 8. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

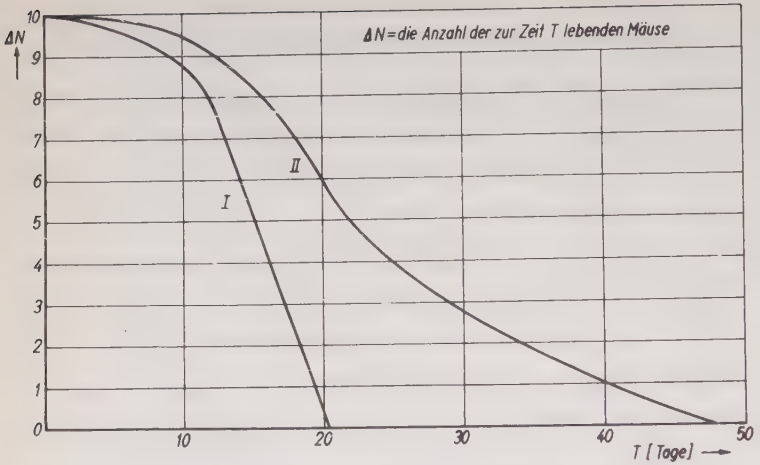


Abb. 9. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5mg Vitamin C und 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Die Abb. 7. zeigt infolge des ähnlichen Verhaltens der älteren Versuchstiere der Reihe 6. im Vergleich zu den jüngeren Tieren der Reihe 5. in Abb. 6. einen fast gleichen Kurvenverlauf. Beim Abbruch der Versuche nach 323 Tagen lebte noch eine Maus. Die Kurven der Abb. 8. und 9. sind sich untereinander ähnlich und enden bei T = 36 bzw. T = 47, ungefähr dem gleichen Punkt, an dem die älteren Tiere der Versuchsreihe 4. in Abb. 5. sterben.

4.4 Versuche, bei denen als Redoxkatalysator statt Methylenblau 0,1 mg Brillantkresylblau verwendet wurde, hatten ein erstaunlich gutes Ergebnis. Brillantkresylblau verlängerte die Lebensdauer der Versuchstiere wesentlich stärker als Methylenblau. Ein Vergleich zu den Tabellen 5. (im Anhang) und 5.1 zeigt folgendes:

Während die jüngeren, mit 0,1 mg Methylenblau beimpften Tiere in 40 % der Fälle eine Lebensdauer bis zu 30 Tagen, in 50 % bis zu 45 Tagen und in 10 % bis zu 203 Tagen hatten, zeigten die jüngeren, mit 0,1 mg Brillantkresylblau beimpften Mäuse der Tabellen 10., 11. im Anhang und der folgenden Tabellen 10.1, 11.1 in 20 % bzw. 30 % der Fälle eine Lebensdauer bis zu 30 Tagen, in 20 bzw. 10 % eine Lebensdauer bis zu 45 Tagen und in 60 % der Fälle von 45 bis zu 337 bzw. 230 Tagen. Folgende Prozentzahlen stellen diese Ergebnisse hinsichtlich der Lebensdauer der Versuchstiere in den Tabellen 5.1.1, 10.1.1 und 11.1.1 grob einander gegenüber:

Tabelle 5.1.1	Tabelle 10.1.1	Tabelle 11.1.1
40 % bis 30 Tage	20 % bis 30 Tage	30 % bis 30 Tage
50 % " 45 "	20 % " 45 "	10 % " 45 "
10 % " 203 "	60 % " 337 "	60 % " 230 "

Ebenso wie bei den Tabellen 4., 5. im Anhang und 4.1, 5.1 spielt auch bei den Resultaten der Tabellen 9., 10., 11. im Anhang und den folgenden Tabellen 9.1, 10.1, 11.1 das Alter der Tiere eine ausschlaggebende Rolle. Dementsprechend wird die zu einem hohen Prozentsatz erreichte besonders lange Lebensdauer nur bei den 20 g schweren Tieren beobachtet (Versuchsreihen 10. und 11.). So zeigt die Abb. 10. einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die Abb. 5. Von den älteren Mäusen der Versuchsreihe 9. leben nur 30 % länger als 45 Tage, eine allerdings 342 Tage.

Tabelle 9.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T
1	20	29	24
2	60	28	12
3	25	28	20
4	15	24	8
5	16	30	10
6	18	31	2
7	>342	31	6

Tabelle 10.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	40	20	6
2	31	22	14
3	19	19	13
4	96	21	16
5	337	23	9
6	20	21	13
7	45	23	2
8	63	19	10
9	200	21	16
10	95	21	4

Tabelle 11.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	53	23	1
2	92	25	-1
3	182	23	16
4	27	22	3
5	38	22	-2
6	23	20	8
7	230	20	10
8	56	25	31
9	49	23	2
10	22	24	-2

Die folgenden Abb. 11. und 12. veranschaulichen noch einmal sehr gut die erstaunliche Verlängerung der Lebensdauer der mit der Kombination Brillantkresylblau, Vitamin C und Laevulose beimpften Versuchstiere.

4.5 Ergebnisse mit dem Redoxkatalysator Nilblau zeigen die Tabellen 12. und 13. im Anhang und die folgenden Tabellen 12.1, 13.1. Wie man sieht, ist die Wirkung von 0,5 mg Nilblau zunächst bei den älteren Tieren sehr schlecht (Versuchsreihe 12.). Es ist hier der

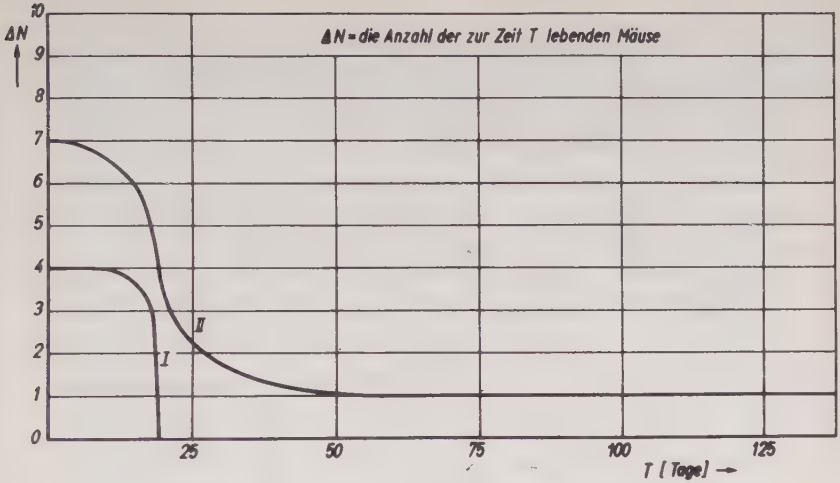


Abb. 10. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,1 mg Brillantkresylblau enthielten, beimpft wurden.

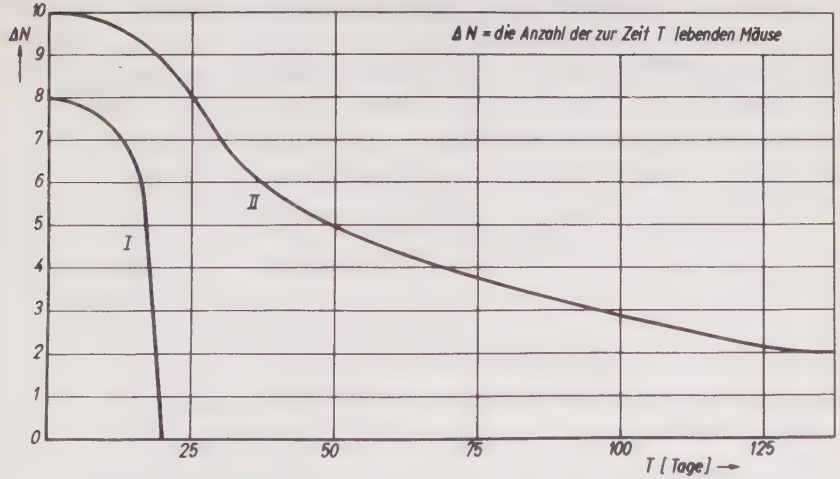


Abb. 11. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,1 mg Brillantkresylblau enthielten, beimpft wurden.

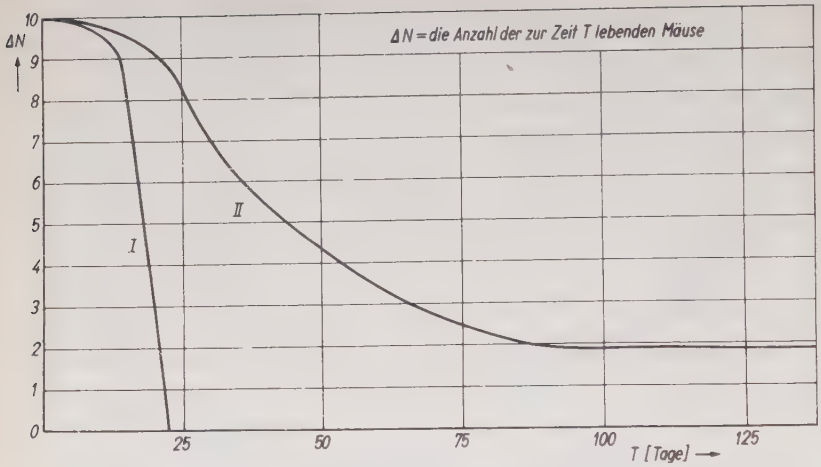


Abb. 12. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,1 mg Brillantkresylblau enthielten, beimpft wurden.

sonst nie beobachtete Fall eingetreten, daß die mit dem Katalysator, mit Vitamin C und Laevulose beimpften Mäuse früher starben als die nur mit Asciteskrebszellen beimpften (s. Abb. 13.). Bei 8 von den 10 mit Nilblau, Vitamin C und Laevulose behandelten jüngeren Tieren (Versuchsreine 13.) entspricht die Lebensdauer denjenigen Mäusen, die nur mit Asciteskrebszellen geimpft worden waren; nur zwei Tiere leben 73 bzw. 135 Tage. Die Kurve II in Abb. 14. nähert sich deshalb im Anfang stark I. Wahrscheinlich ist der frühe Tod der Tiere darauf zurückzuführen, daß Nilblau unmittelbar nach dem Beimpfen eine Dyspnoe mit Hyperventilation hervorruft, von der sie sich nur schwer erholen können. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, daß man keine allzu großen Gewichtszunahmen findet und auch bei der Sektion selten oder nur wenig Ascites feststellen kann. Subseröse Petechien

der Brustorgane sprechen für Anoxaemie bei freien Atemwegen. Bei der Anwendung von Methylenblau und Brillantkresylblau war nie eine Dyspnoe mit Hyperventilation festgestellt worden. Deshalb wurden auch keine weiteren Versuche mit Nilblau unternommen.

Tabelle 12.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	18	28	0
2	19	31	8
3	15	34	4
4	14	30	0
5	14	29	7
6	15	31	-1
7	14	31	2
8	14	30	-1
9	12	28	1
10	16	28	2

Tabelle 13.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	23	21	-1
2	17	24	2
3	20	25	2
4	12	22	-1
5	>135	25	19
6	20	20	5
7	18	21	5
8	73	20	12
9	15	20	6
10	27	24	0

4.6 Die Wirkung der erhöhten Menge an Methylenblau (0,3 mg) und an Brillantkresylblau (0,17 mg) in Verbindung mit der Wirkung einer am 8. Tag vorgenommenen erneuten Injektion gleicher Zusammensetzung an der Hälfte der Mäuse wurde im Hinblick auf eine eventuelle

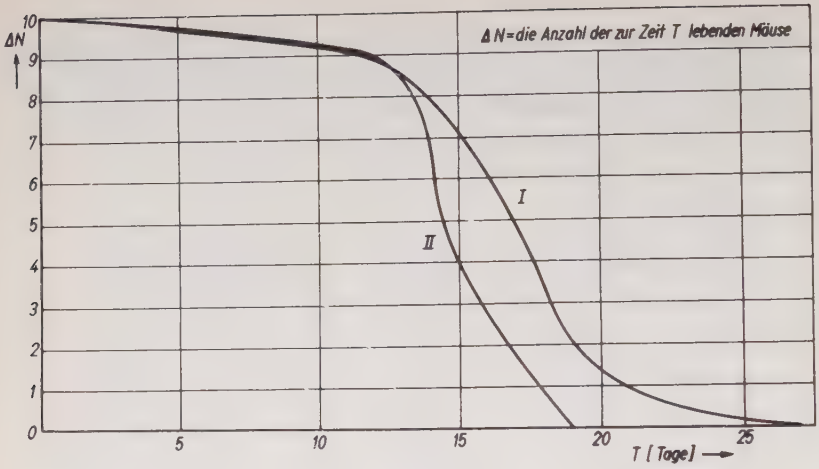


Abb. 13. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,5 mg Nilblau enthielten, beimpft wurden.

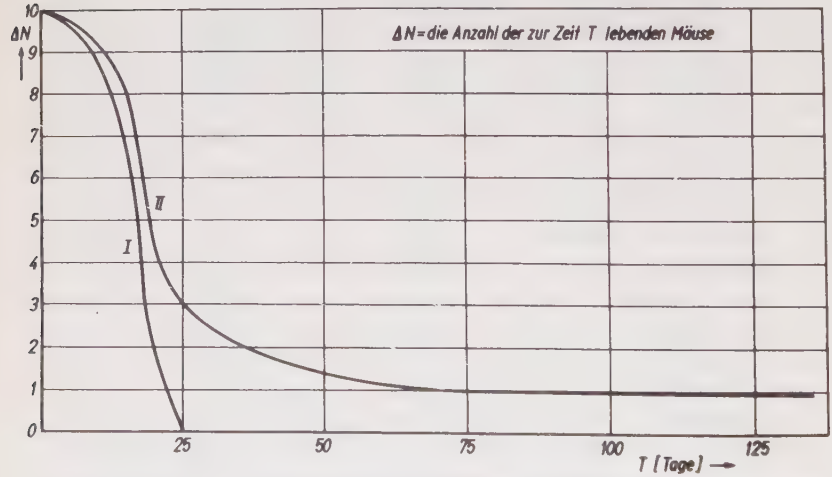


Abb. 14. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C und 0,5 mg Nilblau enthielten, beimpft wurden.

Verlängerung der Lebensdauer der Versuchstiere (Tab. 14., 15. im Anhang und Tab. 14.1, 15.1 im folgenden) untersucht. Die Tiere, die am 8. Tag eine zweite Injektion erhielten, wurden willkürlich ausgesucht (in der Tab. 14.1 und 15.1 durch ! gekennzeichnet). Es zeigte sich, daß diese zweite intraperitoneale Injektion sinnlos ist, weil beim Einstechen in den Bauchraum der innerhalb von 8 Tagen bereits gebildete Ascites herausfließt. Das bedeutet, daß man einmal dem Tier einen hohen Flüssigkeitsverlust in kurzer Zeit zumutet und zum anderen Mal kein exaktes Ergebnis erwarten kann, wenn man die Anzahl der Mäuseasciteskrebszellen durch unkontrolliertes Herauslaufen verringert.

Tabelle 14.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T
1	11	23	0
2	104	26	4
3	22	24	5
4	! 9	24	2
5	! 26	26	4
6	! 22	22	1
7	! 32	26	-2
8	17	27	7
9	! 15	20	8
10	22	25	-2

Tabelle 15.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T
1	50	22	5
2	21	32	18
3	! 24	29	1
4	! 12	29	7
5	! 16	27	8
6	26	23	12
7	> 255	24	10
8	! 16	28	5
9	! 15	25	3
10	18	24	4

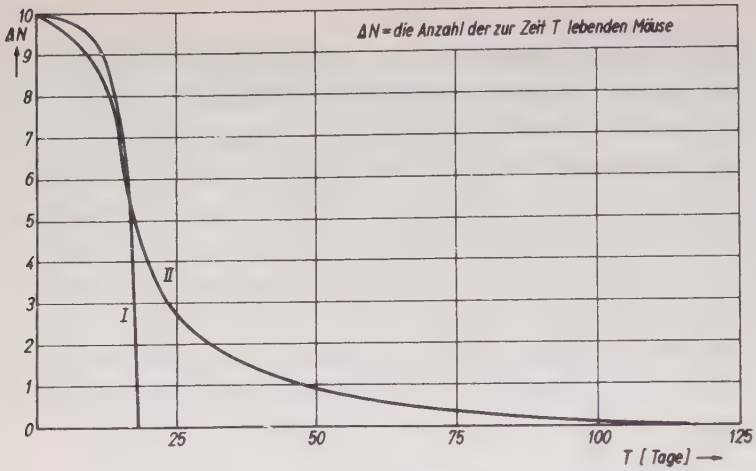


Abb. 15. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,3 mg Methylenblau in 0,50 ml Ringerlösung beimpft wurden. Am 8. Tag bekam die Hälfte der Mäuse eine Injektion gleicher Zusammensetzung.

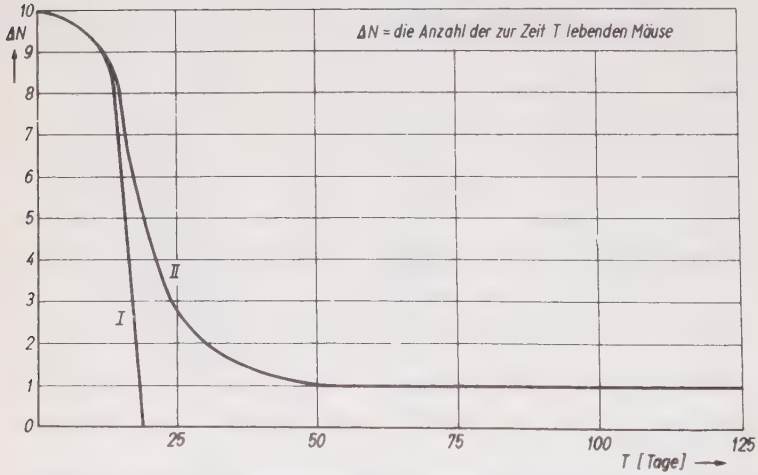


Abb. 16. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,17 mg Brillantkresylblau in 0,50 ml Ringerlösung beimpft wurden. Am 8. Tag bekam die Hälfte der Mäuse eine Injektion gleicher Zusammensetzung.

Die Abb. 15. und 16. lassen sich wegen der Abänderung der Versuchsbedingungen nur bedingt mit den Abb. 6. und 7. vergleichen. Man sieht, daß die Kurven II in Abb. 15. und 16. steiler als in Abb. 6. und 7. abfallen. Bei den Versuchen 14. und 15. wurde offenbar infolge der hohen Sterblichkeit der doppelt injizierten Tiere nur eine geringe Lebensverlängerung erreicht.

Bei den Versuchen der Tab. 16., 17., 18. im Anhang und der folgenden Tabellen 16.1, 17.1, 18.1 wurde auf die Mitinjektion der üblichen Menge von Laevulose (50 mg) und Vitamin C (5 mg) verzichtet. Es sollte untersucht werden, ob die beiden Redoxkatalysatoren Methylenblau und Brillantkresylblau auch ohne die beiden anderen Zusätze die Lebensdauer der mit Asciteskrebszellen beimpften Mäuse zu beeinflüssen vermögen. Die Dosis wurde beibehalten mit Ausnahme von Versuch 17., wo 1mg Methylenblau, also die doppelte Menge, injiziert wurde. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 16.1, 17.1 und 18.1 zusammengefaßt.

4.7

Tabelle 16.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T
1	15	29	-3
2	>104	29	5
3	20	30	4
4	22	28	1
5	11	31	-4
6	34	27	2
7	34	29	3
8	15	33	8
9	19	30	3
10	16	29	-2

Die Gewichtsangaben der Tab. 16.1 zeigen, daß es sich bei diesem Versuch um ältere Tiere handelt. Es lag daher nahe, die Versuchsreihe 16. mit der Versuchsreihe 6. zu vergleichen, in der 0,5 mg Methylenblau, allerdings in Kombination mit Laevulose und Vitamin C, zur Anwendung kamen.

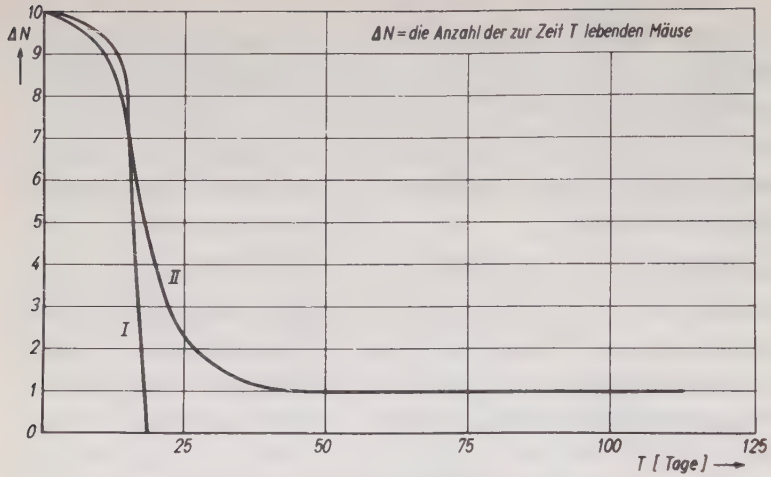


Abb. 17. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

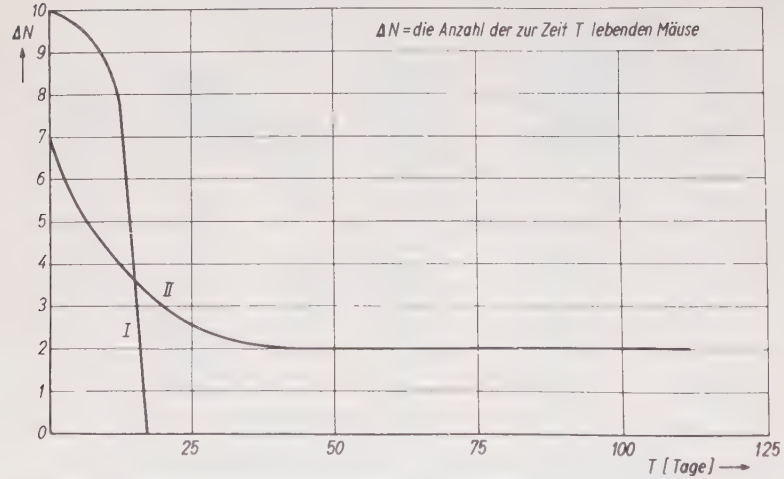


Abb. 18. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 1,5 ml einer Ringerlösung, die 1,0 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Die Kurve II in Abb. 17. fällt gegenüber der entsprechenden Kurve II in Abb. 7. bei T = 15 steil ab. $\Delta N = 1$ in Abb. 17. ist schon bei T = 34 erreicht, in Abb. 7. hingegen erst bei T = 84. In beiden Versuchsreihen lebte die eine Maus länger als 100 Tage.

4.8 Eine Injektion der doppelten Menge (1 mg) an Methylenblau (Versuchsreihe 17.) unter sonst gleichen Bedingungen zeigt größeren Einfluß auf die Lebensdauer der Mäuse als in Versuchsreihe 16.

Tabelle 17.1

Nr.	Lebensdauer T in Tagen	Anfangsgewicht in g	Gewichtszunahme zur Zeit T
1	9	24	1
2	3	23	0
3	6	23	-5
4	20	24	7
5	>104	22	8
6	34	20	9
7	>104	22	30

Während bei Versuch 16. nur 10% der Versuchstiere über 100 Tage leben (vgl. Tab. 16.1), weisen bei Versuch 17. fast 30% der Mäuse eine Lebensdauer von mehr als 100 Tagen auf (vgl. Tab. 17.1). So sieht man aus der Abb. 18, daß zwischen T = 25 und T = 50 $\Delta N = 2$ wird.

4.9 Bei Einsatz von 0,1 mg Brillantkresylblau ohne Laevulose und Vitamin C (Versuchsreihe 18.) ergibt sich eine im Vergleich zu den Versuchsreihen 10. und 11. geringere Verlängerung der Lebensdauer (vgl. Tab. 18.1 mit Tab. 10.1 und 11.1).

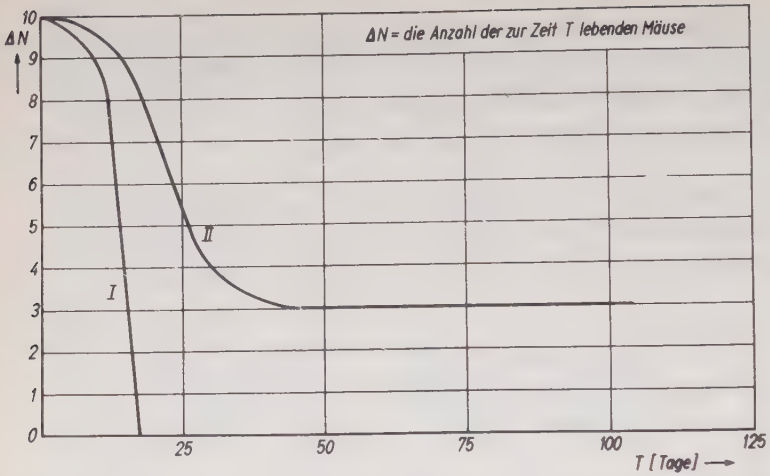


Abb. 19. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 0,1 mg Brillantkresylblau enthielten, beimpft wurden.

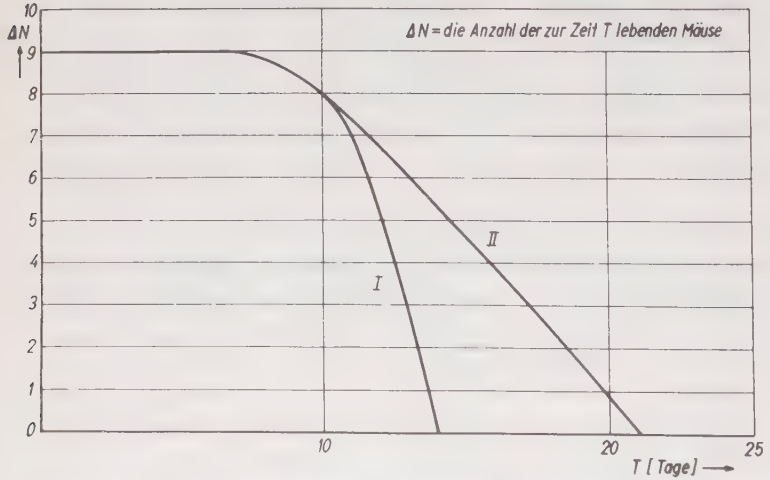


Abb. 20. Kurve I: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden. - Als Trinkwasser wurde gewöhnliches Leitungswasser gegeben.
Kurve II: Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden. - Als Trinkwasser wurde eine Lösung von 0,133 g Brillantkresylblau in 1 Liter Wasser gegeben.

Tabelle 18.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	18	24	8
2	>104	22	8
3	15	23	13
4	>104	24	7
5	25	24	6
6	31	23	7
7	>104	22	8
8	33	21	5
9	19	25	5
10	26	25	7

Vergleicht man jedoch die Abb. 19. mit der Abb. 17. und 18., so beobachtet man eine stärkere Wirkung des Brillantkresylblau gegenüber Methylenblau, was auch mit den bisherigen Feststellungen über die stärkere Wirkung der Kombination Brillantkresylblau, Laevulose, Vitamin C im Vergleich zur Kombination Methylenblau, Laevulose, Vitamin C übereinstimmt.

4.10 Mit der Frage einer Wirksamkeit von Brillantkresylblau, das den Tieren mit dem Trinkwasser zugeführt wurde, beschäftigt sich der folgende Versuch:
Da jede Maus täglich etwa 1 ml einer Lösung von 0,133 g Brillantkresylblau in 1 Liter Wasser trinkt, entspricht die täglich aufgenommene Menge an Brillantkresylblau ca. 0,133 mg (Versuchsreihe 19.), also ungefähr der in den Versuchen 9., 10., 11. und 18. injizierten Menge. Eine lebensverlängernde Wirkung ist nach der Tab. 19. (Anhang), 19.1 (im folgenden) und Abb. 20. vorhanden, allerdings nicht annähernd in dem Ausmaße wie bei der Injektion in den Versuchsreihen 9., 10., 11. und 18.

Tabelle 19.1

Nr.	Lebens-dauer T in Tagen	Anfangs-gewicht in g	Gewichts-zunahme zur Zeit T
1	13	17	2
2	21	24	13
3	12	20	11
4	21	25	15
5	10	18	-2
6	13	19	0
7	17	24	0
8	16	26	11
9	18	23	9

Berücksichtigt man, daß sich das Asciteswachstum in wenigen Tagen ausbildet, so kann bereits in einem Tag ein merkliches Asciteswachstum erfolgen, bevor das Brillantkresylblau mit dem Trinkwasser resorbiert wird. Außerdem ist zu bedenken, daß infolge der schnellen Ausscheidung von Flüssigkeiten im tierischen Organismus sicherlich nur ein kleiner Teil der aufgenommenen Brillantkresylblaumenge zur Resorption gelangt.

Bei der Sektion der Versuchstiere fand sich mehr oder weniger Ascites und eine knotige Peritonealcarcinose vornehmlich um den Beimpfungseinstich herum, während die Vergleichstiere neben der Ascitesmenge mit wenigen Ausnahmen eine ausgedehnte Carcinose des Bauchfelles aufwiesen.

Auch im Äußeren und im Benehmen war ein deutlicher Unterschied zwischen den Tieren, die nur mit Asciteskrebszellen beimpft worden waren, und denen, die außer den Krebszellen die genannten Zusätze injiziert bekamen. Die ersteren bekamen schon einige Tage nach der Injektion ein struppiges Fell und hockten unlustig in den Ecken des Käfigs. Die letzteren behielten ihr glattes Fell bis fast wenige Tage vor ihrem Tode und waren äußerst lebendig. Der Allgemeinzustand konnte also neben der zum Teil erheblichen Lebensverlängerung gehalten werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In 16 Vergleichsreihen, bei denen 91 Mäusen nur Asciteskrebszellen intraperitoneal injiziert wurden, konnte nachgewiesen werden, daß sämtliche Tiere nach durchschnittlich 16 Tagen zugrundegingen. Bei der Sektion zeigte sich fast in allen Fällen neben der erheblichen Ascitesmenge eine ausgedehnte Carcinose des Bauchfelles. Dagegen ergaben die Untersuchungen von 148 Mäusen in 16 Versuchsreihen, daß eine erhebliche Lebensverlängerung dann eintrat, wenn außer Asciteskrebszellen Methylenblau, Brillantkresylblau, Vitamin C und Laevulose injiziert wurden. Die Ergebnisse RANKEs (47) mit Methylenblau konnten in Abänderung der Versuchsbedingungen erweitert werden. Die von RANKE beobachtete hohe Sterblichkeitsziffer der Tiere in den ersten Tagen, die wahrscheinlich durch eine toxische Wirkung der Ascitesnekrose bei Mitinjektion von Methylenblau, Vitamin C und Laevulose erklärbar ist, wurde in den eigenen Versuchen dadurch vermieden, daß nur die Hälfte der von RANKE angegebenen Ascitesmenge injiziert wurde. Während bei RANKE 10 % der mit 0,5 mg Methylenblau, 5 mg Vitamin C und 50 mg Laevulose beimpften Versuchstiere mehr als 30 Tage erreichten (die Vergleichstiere lebten 13 Tage), hatten 40 % unserer Versuchstiere, die die gleichen Zusätze bekamen, eine Lebensdauer von mehr als 30 Tagen. Versuche mit 0,1 mg Methylenblau in Kombination mit 5 mg Vitamin C und 50 mg Laevulose zeigten in Abhängigkeit vom Alter der Tiere unterschiedliche Ergebnisse. Mit 0,5 mg Nilblau in Kombination mit 5 mg Vitamin C und 50 mg Laevulose konnte die Lebensdauer der Versuchstiere nicht verlängert werden. Ebenso nutzlos waren doppelte Injektionen von Methylenblau und Brillantkresylblau, jeweils in Kombination mit Vitamin C und Laevulose, weil durch die später erfolgte zweite Injektion schon gebildeter Ascites aus dem Bauchraum herausfloß und die Mäuse diesem plötzlichen Flüssigkeitsverlust nicht standhielten. Methylenblau und Brillantkresylblau, jeweils ohne die Kombination von Vitamin C und Laevulose, wirkten schwächer als mit Vitamin C und Laevulose.

Die besten Resultate konnten durch 0,1 mg Brillantkresylblau, 5 mg Vitamin C und 50 mg Laevulose erreicht werden. 30 % der Versuchstiere lebten bis zu 30 Tagen, 70 % über 30 Tage (bis zu 342 Tagen). Eine Aufnahme von 0,133 mg Brillantkresylblau pro Tag per oral ohne Vitamin C und Laevulose zeigte nicht sehr großen Erfolg, da die Resorption langsamer verläuft und der Redoxkatalysator durch die schnelle Ausscheidung nicht genügend zur Wirkung kommt. Die Sektion der Versuchstiere ergab fast in allen Fällen neben dem mehr oder weniger vorhandenen Ascites nur vereinzelt eine knotige Peritonealcarcinose um den Beimpfungseinstich herum. Ausgedehnte Carcinosen des Bauchfelles, wie sie bei den Vergleichstieren zu beobachten waren, kamen hier nicht vor. Die Versuchstiere wiesen während der Dauer ihrer Erkrankung einen besseren Allgemeinzustand auf als die Vergleichstiere.

Die Untersuchungen über den Einfluß von Redoxkatalysatoren auf das Wachstum von Mäuseasciteskrebszellen zeigten, daß es möglich ist, durch Mitinjektion geeigneter Zusätze das Asciteswachstum weitgehend zu verhindern, wobei es auf die Art und Konzentration des Redoxkatalysators ankommt.

6. LITERATUR

(1) WARBURG, O.: Über die Entstehung der Krebszellen. Naturwissenschaften 42, 401-406 (1955).

(2) LYNEN, F.: Die Rolle der Phosphorsäure bei Dehydrierungsvorgängen und ihre biologische Bedeutung. Naturwissenschaften 30, 398-406 (1942).

(3) LYNEN, F.: Zum Mechanismus der Pasteur'schen Reaktion: Der Phosphatkreislauf in der Hefe und seine Beeinflussung durch 2.4-Dinitrophenol. Liebigs Ann. 573, 60 (1951).

(4) NEGELEIN, E.: Über die glykolytische Wirkung des embryonalen Gewebes. Biochem. Z. 165, 122-133 (1925).

(5) WARBURG, O., POSENER, K. und NEGELEIN, E.: Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochem. Z. 152, 309-344 (1924).

(6) WARBURG, O.: Notiz über den Stoffwechsel der Tumoren. Biochem. Z. 228, 257-258 (1930).

(7) GOLDBLATT, H. and CAMERON, G.: Induced malignancy in cells from rat myocardium subjected to intermittent anaerobiosis during long propagation in vitro. J. exp. Medicine 97, 525-552 (1953).

(8) WARBURG, O.: Über Beeinflussung der Sauerstoffatmung. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 70, 413-432 (1911).

(9) ONAKA, M.: Über Oxydationen im Blut. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 71, 193-199 (1911).

(10) DRESEL, K.: Über die Wirkung der arsenigen Säure auf Atmung und Gärung. Biochem. Z. 178, 70-74 (1926).

(11) USUI, R.: Über Messung von Gewebsoxydationen in vitro (Leber, Zentralnervensystem). Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 147, 100-110 (1912).

(12) LARSEN, C.D.: J. Nat. Cancer Inst., Wash. 8, 63 (1947).

(13) NEGELEIN, E.: Über die Wirkung des Schwefelwasserstoffs auf chemische Vorgänge in der Zelle. Biochem. Z. 165, 203-213 (1925).

(14) GUPTA, D.N.: Production of Cancer of the Bile Ducts with Thioacetamide. Nature (London) 175, 257 (1955).

(15) BURK, D.: Symposium on Respiratory Enzymes. University of Wisconsin Press, 1942, S. 235.

(16) DAVIS, J.G.: Über Atmung und Gärung von Milchsäurebakterien. - Biochem. Z. 265, 90-104 (1933); 267, 357-359 (1933).

(17) WARBURG, O.: Stoffwechsel der Tumoren. Berlin, Springer-Verlag, 1926.

(18) WARBURG, O. und CHRISTIAN, W.: Isolierung und Kristallisation des Proteins des oxydierenden Gärungsfermentes. Biochem. Z. 303, 40-68 (1939).

(19) NEGELEIN, E. und BRÖMEL, H.: R-Diphosphoglycerinsäure, ihre Isolierung und Eigenschaften. Biochem. Z. 303, 132-144 (1939).

(20) KREBS, H.A., RUFFO, A., JOHNSON, M., EGGLESTON, L.V. and HERMS, R.: Oxydative Phosphorylation. Biochem. J. 54, 107-116 (1953).

(21) WARBURG, O. und HIEPLER, E.: Versuche mit Ascitestumorzellen. Z. Naturforsch. 7b, 193-194 (1952).

(22) WARBURG, O., GAWEHN, K. und GEISSLER, A.-W.: Stoffwechsel von embryonalen Zellen und von Krebszellen. Z. Naturforsch. 11b, 657-662 (1956).

(23) GRAFFI, A. und BIELKA, H.: Probleme der Experimentellen Krebsforschung. Leipzig, Akadem. Verl. Buchhandlg., 1959.

(24) RACKER, E., WU, R. und ALPERS, J.B.: Carbohydrate metabolism in ascites tumor and HeLa cells. Aminoacids, proteins, and cancer biochemistry. New York, Academic Press, 1960. S. 175 - 189.

(25) AISENBERG, A.C.: The glycolysis and respiration of tumors. New York, Academic Press, 1961.

(26) WEINHOUSE, S.: Oxydative metabolism of neoplastic tissues. Adv. Cancer Res. 3, 269-325 (1955).

(27) WEINHOUSE, S.: Enzyme activities and tumor progression. Aminoacids, proteins, and cancer biochemistry. - Ed.: J. T. Edsall. New York, Academic Press, 1960, S. 19-119.

(28) WARBURG, O., GAWEHN, K. und GEISSLER, A.-W.: Manometrie der Körperzellen unter physiologischen Bedingungen. Z. Naturforsch. 12b, 115-118 (1957).

(29) WARBURG, O.: Metabolism of tumors. London, Arnold Constable, 1930.

(30) WARBURG, O.: On the origin of cancer cells. Science (Washington) 123, 309-314 (1956).

(31) WEINHOUSE, S.: Enzyme systems in tumor cells. Enzymes in health and disease. - Ed.: D. M. Greenberg and H. A. Harper. Springfield. Thomas, 1960, S. 191 - 211.

(32) WEINHOUSE, S.: On respiratory impairment in cancer cells. Science (Washington) 124, 267-269 (1956).

(33) LE PAGE, G. A.: Glycosis in tumor homogenates. J. biol. Chemistry 176, 1009-1020 (1948).

(34) GREENSTEIN, J. P. und MEISTER, A.: Tumor enzymology. The Enzymes. New York, Academic Press, 1952, Vol. 2, pt. 2, S. 1131-1179.

(35) SEEGER, P. G.: Virulenz, körpereigene Abwehr und Aktivierung der Atmung beim Ehrlichschen Ascitescarcinom der Maus. Vitalstoffe 3, 108-115 (1958).

(36) TÖDT, F.: Elektrochemische Sauerstoffmessungen. Berlin, Verlag Walter de Gruyter, 1958, S. 87.

(37) BALDWIN, E.: Biochemie. - Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1957, S. 120.

(38) DIANZANI, M. U. und SCURO, S.: The Effects of some Inhibitors of oxydative Phosphorylation on the Morphology and Enzymic Activities of Mitochondria. Biochem. J. 2, 205-215 (1962).

(39) LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie. Berlin, Verlag Walter de Gruyter, 1957, S. 493.

(40) HEISE, E., LÜHRS, W. und NEUNHOEFFER, O.: Der Einfluß von Dehydroascorbinsäure auf den Tumorstoffwechsel. Naturwissenschaften 15, 425 (1957).

(41) TÖDT, F. und DELAVIER, H.-J.: Die elektrochemische Messung der Oxydation von Glucose und Fructose durch gelösten Sauerstoff. Z. Zuckerind. 3, 109-115 (1957).

(42) LAMPRECHT, W. und TRAUTSCHOLD, J.: Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 311, 254 (1958).

(43) LAMPRECHT, W. und HEINZ, F.: Isolierung von Glycerinaldehyd-Dehydrogenase aus Rattenleber. Zur Biochemie des Fruktosestoffwechsels. Z. Naturforsch. 13b, 464-465 (1958).

(44) HOCKERTS, Th. und LAMPRECHT, W.: Untersuchungen über den Herzstoffwechsel. Medizinische 8, 289-292 (1957).

(45) TRAUTSCHOLD, J.: Abbauwege und Energetik der Kohlenhydrate bei Diabetes und in Tumorzellen. Nachweis eines Insulinangriffspunktes. Diss., T. H. München 1958.

(46) MEYERHOF, O. und JEAN, R.: Vergleichende Studie an Ratten- und Mäusetumor-Homogenaten. Arch. Biochemistry 21, 22-34 (1949).

(47) RANKE, E.: Untersuchungen über den Einfluß von Glucose, Fructose und Methylenblau auf Atmung und Wachstum des Ehrlichschen Mäuseascitescarcinoms. Diss., F. U. Berlin 1961.

(48) LOEWENTHAL, H. und JAHN, G.: Übertragungsversuche mit carcinomatöser Mäuseascitesflüssigkeit und ihr Verhalten gegen physikalische und chemische Einwirkungen. Z. Krebsforsch. 37, 439-447 (1932).

TABELLEN

7. TABELLENANHANG

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.

Tabelle 3

Tage													
Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
						Vergleichsreihe zu Tab. 4, 6, 9.							
1	27	28	27	27	27	27	28	28	29	31	30	32	33
2	29	29	27	28	28	29	28	28	29	30	29	29	29
3	31	31	31	31	31	31	30	30	29	28	27	30	29
4	30	30	30	30	31	32	33	34	36	38	38	40	41
						Vergleichsreihe zu Tab. 5, 7, 10.							
1	21	21	21	22	23	25	26	27	28	29	29	28	28
2	26	26	25	27	27	28	30	32	33	36	36	35	37
3	24	26	25	27	26	27	28	28	29	30	29	28	29
4	19	19	19	20	19	19	19	20	20	22	21	20	+
5	27	27	26	27	26	27	27	28	29	31	31	30	34
6	24	24	25	26	25	25	26	26	27	28	29	28	32
7	18	19	19	20	20	21	22	22	22	23	23	22	22
8	20	20	20	22	22	25	26	27	28	29	29	28	28
						Vergleichsreihe zu Tab. 8.							
1	21	20	21	21	21	22	22	23	24	24	25	25	25
2	20	19	20	20	23	25	28	27	26	27	27	27	28
3	22	21	21	22	24	25	26	26	27	27	26	24	22
4	25	24	25	24	26	28	30	31	32	32	31	32	34
5	22	20	19	18	19	20	20	21	22	22	21	+	+
6	20	20	22	21	23	25	27	28	29	28	27	28	29
7	24	24	24	24	26	28	29	30	31	31	30	30	29
8	21	21	22	22	23	24	25	26	27	27	27	28	29
9	22	21	21	22	22	21	21	21	+	+	+	+	+
10	22	21	22	21	21	22	22	22	22	22	21	21	21
						Vergleichsreihe zu Tab. 11.							
1	20	20	21	22	22	23	24	25	27	27	27	28	29
2	18	16	15	16	16	16	17	18	19	18	18	19	20
3	23	22	22	23	23	23	24	25	25	26	25	25	24
4	22	22	22	22	22	22	22	23	24	24	24	25	26
5	22	22	22	23	23	24	25	26	28	29	29	30	30
6	23	22	23	23	24	25	25	26	27	27	27	27	28
7	24	23	24	24	25	26	27	27	27	27	26	26	25
8	24	24	24	25	26	27	29	30	31	31	31	31	30
9	26	25	25	24	25	25	26	27	28	28	28	28	27
10	22	21	22	22	23	24	26	26	27	27	27	28	29

Tabelle 3 - Fortsetzung

Tage Nr.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.
						Vergleichsreihe zu Tab. 4, 6, 9.				
1	35	36	37	39	42	+	+	+	+	+
2	29	28	30	32	34	+	+	+	+	+
3	29	28	28	28	28	+	+	+	+	+
4	42	42	45	48	+	+	+	+	+	+
						Vergleichsreihe zu Tab. 5, 7, 10.				
1	29	31	32	+	+	+	+	+	+	+
2	38	39	39	+	+	+	+	+	+	+
3	29	30	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	35	37	38	38	38	+	+	+	+	+
6	34	36	37	38	39	+	+	+	+	+
7	24	26	26	24	23	+	+	+	+	+
8	29	30	31	31	32	+	+	+	+	+
						Vergleichsreihe zu Tab. 8.				
1	26	26	27	27	27	28	29	28	+	+
2	28	27	27	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	29	27	26	+	+	+	+	+	+	+
8	30	28	28	29	29	30	30	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	21	22	22	22	+	+	+	+	+	+
						Vergleichsreihe zu Tab. 11.				
1.	29	30	30	31	+	+	+	+	+	+
2	20	20	19	+	+	+	+	+	+	+
3	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	26	25	26	27	28	27	27	+	+	+
5	30	29	+	+	+	+	+	+	+	+
6	28	30	30	30	33	35	33	34	35	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	31	30	29	+	+	+	+	+	+	+
9	28	28	29	29	+	+	+	+	+	+
10	29	30	31	31	31	+	+	+	+	+

Tabelle 3 - Fortsetzung

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
						Vergleichsreihe zu Tab. 12.							
1	27	27	27	27	27	27	28	28	30	33	36	38	38
2	35	36	36	37	37	38	38	37	38	39	40	40	41
3	30	30	31	32	33	33	35	36	38	41	44	46	47
4	23	25	25	25	25	25	26	27	28	30	32	33	32
5	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	37	38	39
6	30	31	31	32	32	33	33	33	33	35	36	37	38
7	27	29	30	30	31	32	32	32	32	33	34	+	+
8	30	31	32	33	34	35	35	35	36	27	39	40	40
9	31	32	33	33	34	33	34	36	37	38	39	40	41
10	29	29	30	30	31	33	33	34	35	35	35	35	39
						Vergleichsreihe zu Tab. 13.							
1	21	20	21	21	21	22	23	24	25	25	24	26	27
2	20	19	21	21	23	24	25	26	27	27	25	26	27
3	19	18	18	17	18	18	19	20	21	20	19	19	19
4	20	19	20	20	21	22	22	24	25	25	24	26	27
5	23	23	24	23	23	24	25	25	25	24	24	25	26
6	22	22	23	22	22	22	22	24	25	24	24	24	25
7	24	23	24	23	23	24	25	26	27	27	27	28	29
8	19	17	17	17	17	17	16	16	16	15	+	+	+
9	19	19	20	20	20	20	21	+	+	+	+	+	+
10	22	21	22	22	22	22	23	24	25	23	22	24	26
						Vergleichsreihe zu Tab. 14, 15.							
1	21	20	20	21	21	21	22	23	24	26	28	28	30
2	25	25	25	26	27	29	30	30	31	32	32	34	35
3	25	24	24	26	27	30	32	33	34	36	38	40	42
4	24	24	24	24	24	24	24	25	25	25	25	23	21
5	25	25	25	26	27	29	31	32	31	32	34	36	37
6	24	23	23	24	26	27	28	28	29	29	30	32	34
7	24	24	24	24	25	26	28	29	30	32	34	36	38
8	25	25	25	26	27	28	29	29	28	29	31	+	+
9	25	24	24	25	27	28	29	29	30	31	32	34	35
10	24	24	25	25	24	25	26	27	28	29	31	32	34

Tabelle 3 - Fortsetzung

Tage Nr.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.
Vergleichsreihe zu Tab. 12.														
1	38	37	37	37	37	38	38	39	40	41	46	49	48	+
2	40	40	41	41	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	46	45	46	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	38	36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	39	39	41	42	42	43	44	45	46	43	45	49	47	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	39	39	40	41	41	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	42	42	42	41	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vergleichsreihe zu Tab. 13.														
1	28	27	27	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	27	28	28	28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	27	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	26	25	25	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	25	26	26	26	26	27	26	+	+	+	+	+	+	+
7	30	31	32	33	34	35	34	34	35	37	38	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	27	26	26	26	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vergleichsreihe zu Tab. 14, 15.														
1	32	34	33	32	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	36	37	38	37	37	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	44	45	45	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	37	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	36	37	37	37	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	40	42	41	40	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	36	38	38	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	35	36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 3 - Fortsetzung

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.
Vergleichsreihe zu Tab. 16.																			
1	27	27	28	29	29	30	31	32	33	34	36	37	38	39	39	38	38	37	+
2	31	30	30	30	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	39	37	+	+	+
3	30	30	30	29	29	30	31	31	32	32	33	34	35	36	36	36	+	+	+
4	28	28	28	28	28	28	30	32	34	35	36	37	38	38	38	+	+	+	+
5	31	31	31	31	31	31	32	33	34	35	36	37	38	38	38	38	37	+	+
6	28	27	26	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	33	32	+	+	+
7	27	26	25	26	28	28	29	29	30	30	31	32	32	+	+	+	+	+	+
8	27	26	26	26	26	27	28	30	31	32	33	34	36	36	38	37	+	+	+
9	29	28	29	27	26	28	30	31	32	33	34	36	37	39	41	40	+	+	+
10	28	27	27	27	27	29	31	33	34	35	36	37	38	40	42	41	+	+	+
Vergleichsreihe zu Tab. 17, 18.																			
1	25	25	25	25	26	27	27	28	29	31	32	33	34	35	36	35	+	+	+
2	22	22	21	21	22	23	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	25	24	25	25	26	26	27	27	28	29	30	31	32	34	36	35	+	+	+
4	24	23	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33	32	+	+	+
5	21	20	21	23	24	25	26	27	28	29	30	30	+	+	+	+	+	+	+
6	24	23	24	25	26	27	28	30	32	34	35	36	35	+	+	+	+	+	+
7	22	22	23	24	25	25	26	27	28	29	30	29	+	+	+	+	+	+	+
8	24	23	24	24	25	26	27	28	29	31	30	+	+	+	+	+	+	+	+
9	21	21	21	22	23	23	24	25	26	27	29	28	+	+	+	+	+	+	+
10	21	21	21	21	22	23	24	26	25	27	28	29	30	+	+	+	+	+	+
Vergleichsreihe zu Tab. 19.																			
1	25	23	21	21	21	23	25	25	24	23	22	+	+	+	+	+	+	+	+
2	22	23	25	25	25	26	28	28	29	29	24	+	+	+	+	+	+	+	+
3	24	26	27	26	26	27	27	27	27	27	27	26	+	+	+	+	+	+	+
4	24	26	28	28	28	30	32	33	33	33	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	23	23	23	23	22	22	22	22	22	22	23	23	23	+	+	+	+	+	+
6	25	25	26	26	26	27	27	28	28	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	21	22	22	23	23	24	25	26	27	28	29	+	+	+	+	+	+	+	+
8	27	27	27	27	26	28	30	30	31	30	29	+	+	+	+	+	+	+	+
9	25	26	27	27	28	29	31	32	34	36	30	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,1 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 4

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
1	31	33	32	31	32	34	34	37	37	40	41	43	45	47	48	49	50	50	50	+	+
2	30	31	30	31	31	33	33	35	36	37	38	39	40	42	42	42	42	43	+	+	+
3	30	31	29	30	30	32	32	36	36	38	39	40	42	43	44	46	48	49	49	+	+
4	30	31	30	31	32	32	33	36	35	38	41	43	45	47	47	46	45	45	+	+	+
5	30	31	30	31	32	34	33	35	34	35	36	37	38	40	41	44	45	48	48	50	51
6	27	28	27	27	27	27	26	28	26	25	26	26	27	27	27	27	29	28	27	28	29
7	28	29	29	29	29	29	28	30	28	27	28	28	28	28	27	28	28	27	26	26	27

Tabelle 5

1	24	24	23	22	22	22	23	23	23	24	25	24	24	25	25	26	27	27	28	29	31
2	23	23	22	22	22	23	23	24	24	27	29	32	32	33	34	36	36	36	36	35	+
3	20	20	19	19	19	20	22	23	23	25	26	28	29	30	31	32	34	35	34	+	+
4	23	23	23	22	22	22	23	24	23	23	25	23	24	25	25	25	26	25	24	24	24
5	23	23	22	22	22	23	23	24	22	25	17	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	23	23	22	22	22	22	22	23	23	24	25	24	23	24	23	23	24	23	22	23	23
7	20	20	19	20	20	20	20	20	20	21	22	21	21	22	22	27	23	23	23	23	23
8	22	22	22	22	22	22	23	23	23	24	25	23	24	24	24	24	25	25	24	24	25
9	23	23	22	21	21	22	22	23	22	22	23	22	22	23	23	22	24	24	23	23	24
10	22	22	21	21	21	22	22	23	23	23	24	24	24	24	25	26	26	26	26	26	25

Tabelle 6

1	29	30	28	28	28	29	28	28	28	28	28	28	27	27	27	27	27	26	26	25	26
2	28	29	28	29	29	29	29	29	28	27	28	29	29	28	29	29	28	28	28	28	28
3	27	27	27	27	26	27	26	26	26	26	27	27	27	27	27	27	27	26	25	25	26
4	27	28	27	27	28	28	27	28	27	26	27	26	27	27	27	27	27	27	27	27	27
5	32	34	32	32	31	32	31	32	30	30	30	30	30	30	31	31	31	30	30	30	30
6	28	30	28	28	28	29	28	29	29	28	28	29	29	29	29	30	29	29	29	29	30
7	30	31	31	31	31	31	30	30	30	30	29	29	29	29	30	30	29	29	29	30	30
8	27	28	26	27	27	27	27	28	26	26	27	28	29	29	30	30	32	34	34	35	37

Zu Tabelle 6: Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 4 - Fortsetzung

Tage Nr.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	51	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	31	32	32	33	33	33	34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	27	26	25	25	23	22	22	22	23	23	22	23	23	23	25	28	28	29	30

Tabelle 5 - Fortsetzung

1	32	35	35	35	36	37	38	38	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	24	26	25	25	25	25	25	25	27	28	28	27	28	28	28	27	27	25	24
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	24	25	25	26	25	25	25	25	27	28	28	29	29	29	29	28	27	27	27
7	23	24	24	24	23	24	24	24	26	28	27	26	26	25	25	25	24	+	+
8	25	26	25	24	24	25	25	25	27	28	28	28	28	29	29	28	28	27	27
9	24	25	26	26	26	26	26	26	28	30	30	30	31	31	30	30	29	29	28
10	26	27	27	27	26	26	27	27	28	29	30	30	30	30	30	30	29	28	28

Tabelle 6 - Fortsetzung

1	27	28	27	27	27	28	28	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	29	30	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	30	31	30	30	+	+	+
3	27	29	29	29	30	31	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	28	28	28	27	27	27	27	27	27	26	27	27	27	26	27	28	29	30	31
5	31	31	32	32	31	31	31	31	31	31	31	32	32	31	31	31	33	35	34
6	30	31	31	30	30	30	31	30	30	29	30	31	30	30	30	31	32	33	33
7	31	32	32	32	32	31	32	32	32	32	32	32	33	33	34	35	36	37	38
8	38	41	42	42	43	43	44	44	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 4 - Fortsetzung

Tage Nr.	41.	42.	43.	44.	45.	46.	47.	48.	49.	50.	51.	52.	53.	54.	55.	56.	57.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	30	30	30	30	30	31	30	29	28	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 5 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	27	26	26	26	26	27	27	27	27	27	27	27	27	28	28	28	28
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	26	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 6 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	31	30	30	29	29	29	28	28	28	29	29	29	29	29	28	29	29
5	34	33	33	32	33	33	32	31	31	31	31	32	32	32	32	32	32
6	32	31	31	30	32	33	32	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	39	39	39	38	37	35	34	34	34	35	35	35	35	35	35	36	36
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 4 - Fortsetzung

Tage Nr.	58.	59.	60.	61.	62.	63.	64.	65.	66.....	202.	203.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 5 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	28	28	28	28	28	28	28	28	32	32	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 6 - Fortsetzung

Tage Nr.	58.	59.	60.	61.	62.	63.	64.	65.....	83.	84.....	321.	322.	323.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	31	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	33	33	33	33	33	33	32	32	34	34	36	36	36
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	38	38	39	39	39	39	39	39	38	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 7

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
1	23	21	21	22	23	23	23	24	24	24	24	24	24	24	25
2	22	21	21	22	24	25	26	27	28	29	30	30	29	29	29
3	22	21	20	20	22	22	22	24	24	24	24	23	22	23	24
4	22	22	21	22	22	23	23	25	25	25	25	24	24	23	23
5	27	27	26	27	28	28	28	30	30	30	30	30	30	30	31
6	23	23	23	23	25	26	27	30	32	31	32	32	30	+	+
7	21	20	20	19	20	20	20	21	22	22	22	22	21	+	+
8	22	21	19	19	19	20	21	22	22	22	22	22	21	22	22
9	19	19	18	19	21	22	23	25	27	28	29	30	30	31	33
10	24	24	24	26	27	30	32	36	38	39	40	41	41	41	42

Tabelle 8

1	22	22	23	22	22	22	23	23	24	24	24	24	25	25	25
2	20	20	20	21	21	21	21	22	22	23	21	23	24	25	25
3	24	23	23	23	23	23	24	24	24	23	24	23	23	22	22
4	23	21	21	20	20	20	21	22	22	22	23	23	24	23	+
5	22	22	22	22	22	22	22	23	24	24	25	24	24	24	24
6	18	18	18	18	18	18	18	19	20	20	20	20	20	20	21
7	22	22	23	22	22	22	22	23	24	23	24	24	24	24	23
8	17	17	18	18	19	21	22	22	23	23	23	22	+	+	+
9	22	21	21	20	20	21	21	22	23	23	23	23	23	22	22
10	23	21	21	22	22	22	22	22	23	23	23	24	25	24	+

Tabelle 7 - Fortsetzung

Tage Nr.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.
1	27	27	28	29	30	30	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	31	31	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	27	26	25	25	24	23	23	23	22	22	21	22	22	22	21	21
4	23	24	25	25	26	26	26	26	+	+	+	+	+	+	+	+
5	33	32	32	32	32	33	34	34	34	35	33	34	36	35	34	36
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	24	24	24	24	25	24	24	24	23	23	24	24	25	25	26	26
9	35	35	36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	43	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 8 - Fortsetzung

1	25	26	26	26	27	26	25	24	23	+	+	+	+	+	+	+
2	25	25	25	26	27	26	26	25	24	24	+	+	+	+	+	+
3	22	22	23	21	20	20	20	20	20	20	19	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	24	23	23	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	21	21	22	22	22	22	22	22	21	20	+	+	+	+	+	+
7	23	23	24	24	24	24	25	25	25	26	26	27	28	27	27	27
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	21	21	22	22	22	22	21	21	22	22	24	26	26	25	25	25
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 7 - Fortsetzung

Nr.	32.	33.	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.	41.	42.	43.	44.	45.	46.	47.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	38	38	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	27	26	26	24	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 8 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	27	26	26	25	25	25	25	24	24	24	24	23	24	24	24	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	27	26	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,1 mg Brilliantkresylblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 9

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
1	29	30	31	32	35	37	39	42	44	44	46	45	48	50	52
2	28	28	29	28	28	28	28	23	26	27	27	27	28	29	28
3	28	29	30	28	29	30	31	32	34	34	35	35	37	38	40
4	24	25	24	24	26	27	28	30	31	32	32	32	32	32	+
5	30	30	29	30	30	32	33	35	38	39	40	39	40	41	40
6	31	31	32	32	33	34	33	32	35	34	33	34	33	32	40
7	31	31	31	31	31	30	30	29	29	29	29	29	29	30	29

Tabelle 10

1	20	19	20	20	19	20	21	22	22	22	22	22	22	23	23
2	22	21	21	22	22	23	24	26	27	27	28	27	27	28	28
3	19	19	18	21	21	22	24	25	26	27	29	29	31	32	33
4	21	21	21	21	20	21	21	22	22	22	22	21	22	22	22
5	23	23	22	21	21	22	22	22	22	22	22	21	22	23	23
6	21	20	20	22	22	24	26	28	29	30	32	32	33	34	35
7	23	21	21	21	21	21	22	23	23	22	23	22	22	22	23
8	19	18	20	19	18	19	20	21	22	22	22	21	22	23	23
9	21	20	20	23	23	23	24	25	26	26	26	26	26	27	28
10	21	18	22	23	22	22	23	24	24	25	23	23	24	24	24

Tabelle 11

1	23	22	22	22	22	22	22	22	23	23	22	22	22	22	22
2	25	24	24	24	24	24	25	25	26	25	25	25	25	25	24
3	23	23	23	23	23	23	24	25	25	26	26	26	26	25	25
4	22	21	21	21	21	22	22	22	21	22	22	22	23	23	23
5	22	21	21	21	22	22	22	22	23	23	22	22	22	22	22
6	20	20	20	20	20	21	21	22	23	23	23	23	24	23	23
7	20	19	19	18	19	19	20	21	22	22	22	22	22	22	22
8	25	24	25	26	26	26	27	27	28	28	28	28	28	28	29
9	23	23	23	23	23	23	23	24	24	24	23	24	24	24	24
10	24	23	23	23	23	24	24	24	25	25	25	24	24	24	25

Tabelle 9 - Fortsetzung

Tage Nr.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.
1	53	56	54	53	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	29	28	28	28	29	30	30	30	30	30	30	31	31	31	31
3	40	43	43	44	45	47	47	48	48	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	32	33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	29	29	28	29	30	31	31	31	31	31	31	31	33	32	31

Tabelle 10 - Fortsetzung

1	23	23	23	23	24	25	25	25	25	24	25	26	26	27	28
2	28	28	29	30	32	33	34	34	34	34	35	34	33	35	36
3	33	33	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	23	23	22	23	23	24	24	24	24	24	25	25	24	26	27
5	23	23	23	23	24	24	25	24	24	23	25	25	25	26	28
6	35	35	35	34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	23	23	23	24	24	26	27	27	27	28	28	29	29	29	29
8	24	23	22	23	23	24	23	24	24	22	22	23	24	25	27
9	29	28	28	28	28	28	29	29	28	27	28	28	28	30	31
10	26	26	25	26	26	26	26	26	27	25	26	26	26	27	28

Tabelle 11 - Fortsetzung

1	21	22	22	22	22	22	22	22	21	20	21	21	21	21	21
2	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	26	26	26	26
3	26	26	27	25	24	25	26	27	25	25	26	28	29	29	28
4	23	24	25	26	28	28	28	28	27	26	25	+	+	+	+
5	22	23	23	23	23	23	22	21	21	21	21	21	22	21	21
6	23	24	25	27	28	29	28	+	+	+	+	+	+	+	+
7	23	22	23	22	22	23	22	22	22	22	22	22	22	22	22
8	29	30	30	29	28	28	28	27	28	28	29	30	32	33	34
9	24	24	24	24	24	24	24	23	24	24	24	25	26	25	25
10	25	25	26	23	22	22	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 9 - Fortsetzung

Tage Nr.	31.	32.	33.	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.	41.	42.	43.	44.	45.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	30	31	31	31	32	34	34	35	35	36	35	35	35	35	35
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	31	31	31	31	33	35	35	35	35	36	35	34	33	33	33

Tabelle 10 - Fortsetzung

1	28	28	29	29	28	27	26	26	26	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	28	29	29	29	29	27	28	28	28	27	27	27	27	28	28
5	28	29	29	29	28	28	26	25	25	25	25	25	25	25	25
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	27	26	27	28	27	27	27	27	27	26	26	26	26	25	+
8	27	26	27	27	27	26	25	25	26	25	26	26	26	27	27
9	31	32	32	33	32	31	31	31	31	30	30	30	30	31	31
10	29	29	29	29	28	28	28	28	28	27	27	27	28	28	28

Tabelle 11 - Fortsetzung

1	22	22	23	23	24	24	26	25	26	26	25	25	26	27	26
2	25	25	25	24	24	24	25	26	26	26	26	26	26	25	26
3	28	28	28	28	28	28	27	27	28	28	28	28	28	29	28
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	19	20	21	21	21	21	20	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	22	22	22	22	22	23	23	23	23	23	23	22	23	24	22
8	34	34	36	38	38	39	40	41	43	45	45	44	46	48	49
9	25	25	26	26	24	27	27	27	28	28	28	27	28	29	27
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 9 - Fortsetzung

Tage Nr.	46.	47.	48.	49.	50.	51.	52.	53.	54.	55.	56.	57.	58.	59.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	34	35	36	36	37	38	38	39	39	40	41	42	42	40
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	31	31	31	32	32	32	32	32	32	32	31	32	32	32

Tabelle 10 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	27	27	28	28	28	29	29	29	29	29	29	30	30	31
5	25	25	26	27	27	29	28	28	27	28	27	28	28	28
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	27	27	27	28	28	29	29	29	29	30	30	30	31	31
9	32	32	32	33	34	35	35	35	35	35	36	35	35	36
10	28	28	28	28	29	30	29	29	29	30	30	31	31	32

Tabelle 11 - Fortsetzung

1	26	26	27	28	28	26	24	+	+	+	+	+	+	+
2	26	27	27	27	28	28	28	28	29	29	28	29	30	30
3	29	29	30	30	30	30	29	29	30	30	30	31	31	31
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	22	23	24	24	24	24	24	24	25	25	25	25	26	26
8	52	53	54	56	58	58	57	57	57	56	+	+	+	+
9	25	25	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 9 - Fortsetzung

Tage Nr.	60.	61.	62.	63.	64.	65.	66.	67.	68.	69.	70.	71.	72.	73.	74.	75.	76.	77.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	32	33	33	32	33	33	32	32	32	32	33	33	33	33	33	33	33	33

Tabelle 10 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	30	29	29	30	30	31	31	31	31	32	32	32	32	32	32	32	33	34
5	28	28	28	28	29	29	29	29	30	30	30	30	30	29	29	29	29	28
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	30	29	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	35	34	35	35	35	35	35	35	35	35	35	34	34	33	33	33	34	34
10	30	29	29	28	28	27	27	27	27	27	27	27	26	25	25	25	26	26

Tabelle 11 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	30	30	29	29	29	29	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
3	31	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	26	27	27	25	25	26	26	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27	27
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 9 - Fortsetzung

Tage Nr.	78.	79.	80.	81.	82.	83.	84.	85.	86.	87.	88.	89.	90.	91.	92.	93.	94.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	32	31	31	32	32	32	33	33	33	33	33	33	33	32	32	32	32

Tabelle 10 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	34	34	34	34	34	34	35	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
5	28	28	28	28	28	28	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	34	34	34	34	34	34	34	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
10	27	27	27	27	27	27	26	26	26	26	26	26	26	26	26	25	25

Tabelle 11 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	28	28	27	27	27	27	26	25	24	24	24	24	24	24	+	+	+
3	30	31	31	31	31	31	31	30	30	30	30	30	30	31	32	33	33
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	27	27	26	26	26	26	26	25	25	25	25	26	26	26	27	27	27
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 9 - Fortsetzung

Tage Nr.	95.	96.	97...	181.	182...	199.	200...	229.	230...	336.	337...	341.	342
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	32	32	32	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37

Tabelle 10 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	37	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	29	29	29	32	32	32	32	32	32	32	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	33	33	33	37	37	37	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 11 - Fortsetzung

1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	34	35	35	39	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	27	28	28	30	30	30	30	30	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,5 mg Nilblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 12

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
1	28	28	28	28	28	29	29	29	28	30	28	28	28	28	29	28	28
2	31	31	30	30	30	31	31	32	33	34	35	35	36	37	37	39	39
3	34	33	33	34	35	35	35	36	37	37	38	38	38	38	+	+	+
4	30	29	30	31	31	30	30	30	30	30	31	31	30	+	+	+	+
5	29	28	30	31	33	33	34	34	35	36	36	37	36	+	+	+	+
6	31	30	31	32	32	33	33	34	35	35	35	34	31	30	+	+	+
7	31	31	32	33	34	34	34	34	34	34	34	34	33	+	+	+	+
8	30	30	31	31	31	33	33	32	32	32	31	30	29	+	+	+	+
9	28	28	29	30	30	30	30	29	30	30	29	+	+	+	+	+	+
10	28	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	32	30	+	+

Tabelle 13

1	21	21	22	21	21	21	22	22	23	23	22	23	23	23	22	23	23
2	24	24	24	24	24	25	25	26	27	26	25	25	26	26	26	26	+
3	25	24	24	23	24	25	26	27	28	28	27	29	31	30	29	30	29
4	22	22	22	22	23	24	25	25	25	24	21	+	+	+	+	+	+
5	25	25	25	24	25	25	25	26	26	26	26	26	27	26	25	25	25
6	20	20	20	19	20	21	22	23	24	24	24	25	26	26	25	25	26
7	21	21	22	22	23	23	24	26	27	27	26	27	28	28	27	27	26
8	20	20	20	20	20	21	21	22	23	22	22	23	24	23	23	24	26
9	20	20	20	19	20	21	23	23	23	21	20	21	21	26	+	+	+
10	24	24	25	24	25	25	25	26	26	26	25	26	26	26	25	26	24

Tabelle 12 - Fortsetzung

Tage Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28...	71.	72.	73...	133.	134.	135.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 13 - Fortsetzung

1	24	24	24	21	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	28	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	26	26	26	24	25	26	26	26	26	27	28	32	32	32	44	44	44
6	25	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	24	24	24	24	24	24	25	25	26	26	25	33	32	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	26	26	26	24	25	26	25	24	24	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,50 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,3 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.
Am 8. Tage wurde den Mäusen Nr. 4, 5, 6, 7, 9 eine erneute Injektion von 0,50 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,3 mg Methylenblau enthielten, gegeben.

Tabelle 14

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
1	23	23	23	23	23	24	25	24	24	23	+	+	+	+	+	+	+	+
2	26	26	26	26	26	26	27	26	27	27	28	27	27	27	27	27	26	25
3	24	24	24	25	25	25	25	26	25	26	27	27	27	27	28	28	28	28
4	24	22	22	22	22	24	27	26	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	26	27	27	26	25	25	26	25	25	30	26	27	26	25	25	25	26	27
6	22	23	23	23	23	23	23	23	23	25	25	25	25	25	25	25	25	26
7	26	26	26	26	26	26	25	25	25	25	26	26	26	25	25	25	25	26
8	27	28	28	28	28	28	27	27	27	29	31	31	33	35	36	34	+	+
9	20	20	20	21	22	22	23	24	23	25	27	29	29	28	+	+	+	+
10	25	25	25	25	26	26	26	26	25	26	26	27	26	26	26	26	27	26

Tabelle 14 - Fortsetzung

Tage Nr.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32...	103.	104.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	25	25	25	25	25	26	26	26	26	26	26	26	26	26	30	+
3	29	29	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	28	29	31	33	33	33	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	25	24	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	26	26	26	26	25	25	24	24	24	24	24	24	24	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	25	24	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme und Lebensdauer von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,50 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,17 mg Brillantkresylblau enthielten, beimpft wurden.
Am 8. Tag erfolgte bei den Mäusen Nr. 3, 4, 5, 8, 9 eine erneute Injektion von 0,50 ml einer Ringerlösung, die 50 mg Laevulose, 5 mg Vitamin C, 0,17 mg Brillantkresylblau enthielten.

Tabelle 15

Nr.	Tage 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
1	22	21	21	21	22	22	23	23	23	23	23	24	24	24	25	24	24	24	25	25	25
2	32	31	31	31	31	32	32	32	34	32	35	38	39	40	41	43	46	47	48	50	+
3	29	29	29	29	30	30	31	31	28	28	28	30	30	29	29	30	31	31	32	33	32
4	29	28	28	30	32	34	36	35	35	35	36	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	27	27	27	27	27	29	30	31	32	32	32	36	36	36	35	+	+	+	+	+	+
6	23	24	24	24	24	25	25	25	26	27	27	29	29	30	30	32	33	35	36	37	37
7	24	24	25	25	25	26	27	27	27	28	28	29	29	29	29	29	29	29	29	28	28
8	28	28	28	29	29	31	33	33	29	29	31	33	33	34	33	+	+	+	+	+	+
9	25	25	25	26	27	29	30	30	29	29	29	30	29	28	+	+	+	+	+	+	+
10	24	24	25	25	25	26	27	28	29	29	30	30	30	29	28	28	28	+	+	+	+

Tabelle 15 - Fortsetzung

Nr.	Tage 22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.	41.	42.
1	25	25	25	25	25	25	26	27	28	28	28	28	28	28	29	30	30	30	30	30	30
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	31	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	36	36	35	35	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	28	28	27	28	28	28	28	29	30	30	30	30	31	32	33	34	34	34	34	33	32
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 15 - Fortsetzung

Nr.	Tage 43.	44.	45.	46.	47.	48.	49.	50.	51.	52.	53.	54.	55.	56.	57.	58.	59.	60.	61.	62.	63.
1	30	29	29	28	28	28	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tabelle 15 - Fortsetzung

Tage Nr.	64.	65.	66.	...	255.
1	+	+	+		+
2	+	+	+		+
3	+	+	+		+
4	+	+	+		+
5	+	+	+		+
6	+	+	+		+
7	32	32	32		34
8	+	+	+		+
9	+	+	+		+
10	+	+	+		+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 0,5 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 16

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
1	29	29	28	27	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	+	+	+
2	29	29	28	28	27	28	28	29	29	30	30	31	31	31	30	30	30
3	30	29	29	28	28	29	29	30	30	31	31	32	33	33	34	35	35
4	28	28	27	27	26	26	26	26	26	26	26	26	27	27	28	28	28
5	31	29	28	27	27	27	27	27	27	27	+	+	+	+	+	+	+
6	27	27	26	25	25	25	25	26	26	27	27	27	28	27	27	27	27
7	29	29	28	27	27	27	28	28	28	29	29	29	29	29	29	30	30
8	33	31	31	31	31	31	31	32	33	35	38	40	42	41	+	+	+
9	30	30	30	29	27	28	28	28	29	29	30	31	32	33	33	34	34
10	29	29	27	26	26	26	26	26	26	27	28	28	28	28	27	+	+

Tabelle 16 - Fortsetzung

Tage Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	...	104.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
2	30	30	29	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	31	31	31	32		34
3	34	34	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
4	29	29	29	29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
6	27	28	28	28	28	28	28	28	28	29	29	29	29	29	29	29	+		+
7	30	30	30	30	30	30	30	30	31	31	32	32	32	32	32	32	+		+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
9	33	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 1,5 ml einer Ringerlösung, die 1,0 mg Methylenblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 17

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
1	24	24	24	25	25	26	25	25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	23	23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	23	23	20	19	18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	24	23	22	22	22	23	24	25	26	28	30	31	31	32	32	33	33	32
5	22	22	22	22	22	22	23	23	23	24	23	23	23	23	24	24	23	23
6	20	21	21	22	22	20	20	21	21	21	22	23	23	22	23	23	23	22
7	22	22	22	24	24	24	24	24	24	24	24	25	25	26	25	25	25	25

Tabelle 17 - Fortsetzung

Tage Nr.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34....	104.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
4	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
5	22	23	24	25	25	25	25	26	27	27	27	27	27	27	27	28	30
6	23	23	23	23	23	24	25	26	26	26	26	27	28	28	29	+	+
7	25	25	26	26	26	26	26	27	28	28	28	29	28	28	29	30	52

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites, 0,125 ml Ringerlösung und 0,75 ml einer Ringerlösung, die 0,1 mg Brillantkresylblau enthielten, beimpft wurden.

Tabelle 18

Nr. \ Tage	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.
1	24	23	24	24	24	25	25	26	26	27	28	29	30	31	32	33	32	+
2	22	21	22	22	22	22	22	23	23	23	23	24	24	24	25	25	26	27
3	23	22	23	24	25	27	27	28	30	32	34	36	37	36	+	+	+	+
4	24	23	24	25	25	25	26	25	25	26	26	27	27	27	27	27	28	28
5	24	23	23	24	24	24	24	24	24	24	25	25	25	26	26	26	27	27
6	23	22	22	23	23	23	23	23	23	23	25	26	26	26	26	27	28	29
7	22	21	22	23	23	23	23	23	24	24	24	25	25	26	26	27	27	27
8	21	20	20	20	20	21	21	21	21	21	22	22	22	23	23	23	23	23
9	25	24	24	25	25	25	26	26	26	27	27	28	28	29	30	30	31	30
10	25	24	24	24	24	24	24	24	25	25	25	25	26	26	26	27	27	28

Tabelle 18 - Fortsetzung

Nr. \ Tage	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33....	104.
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
2	26	27	27	27	27	27	27	27	27	28	28	28	28	29	30	30
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	29	30	30	28	28	28	28	28	29	30	30	30	30	31	31	31
5	28	29	30	30	30	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	30	31	32	33	33	34	35	36	38	35	32	30	+	+	+	+
7	28	29	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	28	29	30
8	23	25	25	24	24	24	24	25	25	25	26	26	26	26	+	+
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	29	30	31	32	32	33	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Tägliche Gewichtszunahme von Mäusen, die mit 0,125 ml Ascites und 0,125 ml Ringerlösung beimpft wurden.

Als Trinkwasser wurde eine Lösung von 0,133 g Brillantkresylblau in 1 Liter Wasser gegeben.

Tabelle 19

Tage Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
1	17	16	18	19	19	19	20	21	21	21	21	19	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	24	23	24	24	24	23	24	24	24	24	24	24	26	28	30	33	35	37	38	37	+
3	20	21	23	24	25	26	28	29	30	31	31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	25	24	26	28	31	31	33	35	36	36	35	33	35	38	41	44	43	41	41	40	+
5	18	18	19	20	20	20	18	16	16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	19	19	21	22	22	22	21	21	21	21	20	19	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	24	24	24	25	25	25	26	28	28	29	30	30	33	35	35	24	+	+	+	+	+
8	26	27	29	30	31	34	36	38	39	38	38	34	36	38	37	+	+	+	+	+	+
9	23	23	24	24	23	24	25	26	27	28	29	26	28	31	31	32	32	+	+	+	+

Herrn Professor Dr. Tödt möchte ich für die Anregung dieser Arbeit und für seine stete, außerordentliche Hilfsbereitschaft danken.

Herrn Professor Dr. Mathis danke ich für die Übernahme des Themas und für seine wohlwollende Hilfe.

Der Bundesanstalt für Materialprüfung, Abt. Elektrochemische Sauerstoffmessungen, in Berlin - Lichterfelde bin ich für die Überlassung von Institutsmitteln zu Dank verpflichtet.

LEBENSLAUF

Am 16. Februar 1936 wurde ich, Maria Hardel, als Tochter des Dr. phil. Erich Lehmann und seiner Ehefrau Johanna Lehmann, geb. Schnarchendorff, in Markkleeberg bei Leipzig geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und der Herder-Oberschule (neusprachlicher Zweig) in Leipzig absolvierte ich 1954 die Reifeprüfung. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Universität Rostock. Nach vier Semestern legte ich das medizinische Physikum und nach 6 Semestern das zahnmedizinische Physikum ab. 1959 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen in Rostock und war anschließend als Assistenzärztin an der Medizinischen Akademie Erfurt tätig. 1960 heiratete ich nach Westberlin und arbeite seitdem als Zahnärztin in Privatpraxen.

1961 begann ich meine Dissertation über das mir von Herrn Oberregierungsrat Professor Dr.-Ing. F. Tödt gegebene Thema "Untersuchungen über den Einfluß von Redoxkatalysatoren auf das Wachstum von Mäuseasciteskrebszellen", die ich im Februar 1963 abschloß.